

PROGNOSTISCHE KRITERIEN
DER APLASTISCHEN ANÄMIE
IN HISTOLOGIE UND KLINIK

Peter Sand

Disbui. München

1988



Aus der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) und aus der Arbeitsgruppe für Hämatomorphologie im Institut für Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München (Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

PROGNOSTISCHE KRITERIEN DER APLASTISCHEN ANÄMIE IN HISTOLOGIE
UND KLINIK

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Sand

aus
Kempten

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Burkhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn Prof. Dr. A. Schalhorn
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. R. Schlag
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	30.06.1988

INHALTSVERZEICHNIS

A	Einleitung	1
B	Literaturübersicht	2
C	Material und Methoden	5
D	Ergebnisse	15
1.	Gesamtheit der Fälle	15
2.	Vergleich von oligosymptomatischer (O.M.A.) und panzytopenischer (P.P.M.A.) Markatrophie	22
2.1	O.M.A./P.P.M.A. - histologische Merkmale	22
2.2	O.M.A./P.P.M.A. - klinische Merkmale	28
2.3	Vergleich von O.M.A./P.P.M.A. hinsichtlich der Prognose	35
2.4	O.M.A./P.P.M.A. - Zusammenfassung	35
3.	Oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.)	39
3.1	O.M.A. - histologische Merkmale	39
3.2	O.M.A. - klinische Merkmale	43
3.3	O.M.A. - prognostische Kriterien	44
3.4	O.M.A. - Zusammenfassung	45
4.	Vergleich von panzytopenischer Markatrophie leichter (P.P.M.A.-L.) bzw. schwerer (P.P.M.A.-S.) Ausprägung	47
4.1	P.P.M.A.-L./P.P.M.A.-S. - histologische Merkmale	47
4.2	P.P.M.A.-L./P.P.M.A.-S. - klinische Merkmale	49
4.3	P.P.M.A. - prognostische Kriterien	50
4.4	P.P.M.A. - Zusammenfassung	51
E	Diskussion	59
F	Zusammenfassung	63
G	Literaturverzeichnis	65

A EINLEITUNG

Die Prognose der Aplastischen Anämie ist auch heute noch - trotz partieller Therapieerfolge mittels Immunsuppression und Knochenmarktransplantation - unsicher. Die Diagnose wird aus der Kombination von Panzytopenie im Blutausstrich und hämatopoietischer Aplasie in der Knochenmarksbiopsie gestellt. Die Möglichkeiten, den voraussichtlichen Krankheitsverlauf nach klinisch-hämatologischen Kriterien zu beurteilen, sind jedoch beschränkt (16, 33, 39, 41, 43, 44, 52, 63). Aufschlußreicher scheinen die histologischen Ergebnisse der Beckenkammbiopsie zu sein (43, 50, 52).

Aufgabe dieser Untersuchung war es, ein umfangreiches Biopsiematerial von Patienten mit Aplastischer Anämie nach strukturellen Merkmalen durchzusehen, die zur Vorausbeurteilung des spontanen Krankheitsverlaufes und zur Indikationsstellung entsprechender Behandlungsmaßnahmen brauchbar sein könnten.

B LITERATURÜBERSICHT

Die "Panzytopenische Anämie" stand seit der Erstbeschreibung durch Paul EHRLICH im Jahre 1888 immer wieder im Mittelpunkt verschiedenster Forschungsarbeiten (57), obgleich sie selten vorkommt. Die Inzidenz von schweren und mittelschweren Fällen liegt bei etwa drei Neuerkrankungen auf eine Million Einwohner jährlich, womit in der Bundesrepublik Deutschland etwa 150 Fälle pro Jahr zu erwarten sind (37). Besondere Bedeutung erhält die "Aplastische Anämie", wie sie seit CHAUFFARD (21) häufiger genannt wird, durch die Zunahme der sekundären Fälle bei steigendem Medikamentenmißbrauch und ihre schlechte Prognose (22). So starben vor Einführung der Knochenmarktransplantation und wirksamer immunsuppressiver Therapiemaßnahmen 40 bis 80 % aller Patienten innerhalb von zwei Jahren an Blutungen oder Infektionen. Bei der in der angelsächsischen Literatur abgetrennten Unterform der "severe aplastic anemia" oder "Panzytopenischen Markatrophie schwererer Ausprägung (P.P.M.A.-S.)" mit extremer Panzytopenie lag die Mortalität bei über 80 %. Nach der heute allgemein anerkannten Definition handelt es sich bei der Aplastischen Anämie um eine erworbene Störung der Hämatopoiese, charakterisiert durch eine Panzytopenie im peripheren Blutbild infolge von Hypo- oder Aplasie der morphologisch identifizierbaren hämatopoietischen Vorläuferzellen im Knochenmark. Dabei wird der blutbildende Knochenmarkanteil zumindest teilweise durch Fettgewebe ersetzt (17, 31, 43). Das Vorliegen einer knochenmarkverdrängenden Grunderkrankung oder einer hämatologischen Systemerkrankung ist stets auszuschließen.

Die Ätiologie der Aplastischen Anämie ist nur in einem Teil der Fälle bekannt. Von den derzeit diagnostizierten Fällen gelten 40 bis 70 %, in Japan sogar bis 90 %, als idiopathisch (17). Oft ist es auch wegen der Exposition gegen mehrere Pharmaka gleichzeitig unmöglich, die Krankheitsursache zu finden. Als grundsätzlich gesichert gilt der Zusammenhang von Aplastischer Anämie mit der Anwendung von Chloramphenicol (22, 57, 64), Phenylbutazon und Gold (64), sowie von Zytostatika. Auch eine virale Genese gilt als gesichert. Das Human-parvo-Virus (66), vorausgegangene Hepatitiden, vor allem die Non-A-Non-B-Hepatitis (17), oder eine Epstein-Barr-Virusinfektion sind mögliche Ursachen einer Aplastischen Anämie (17). Auch physikalischen Noxen, wie der Einwirkung energiereicher Strahlen, oder chemischen, wie dem Alkoholabusus, wird eine Rolle zugewiesen (7, 17). Noch unaufgeklärt ist die Pathogenese, die

wahrscheinlich multifaktoriell ist (17, 61). Autoimmunologische Reaktionen kommen in Betracht, von Erfolgen mit immunsuppressiver Therapie wird berichtet (2, 6, 51, 62, 65). Die strukturelle Störungsquelle wird in einer Stammzellschädigung oder in Störungen im sogenannten "microenvironment" vermutet. Hier wird wiederum der Gefäßversorgung eine Rolle zugeschrieben (17, 23). Die verschiedenen Modellvorstellungen waren bisher nicht experimentell belegbar. So bleibt fraglich, ob die den Morphologen vertraute entzündliche Reaktion bei der Aplastischen Anämie Ausdruck einer primären Störung des Mikromilieus oder morphologisches Äquivalent einer immunologischen Reaktion gegen hämatopoetische Stammzellen im Sinne einer Autoimmunmyelopathie ist.

Die Prognose der Aplastischen Anämie ist unsicher. Auch Fälle mit rascher Selbstheilung sind bekannt (17, 18, 41). Die ätiologische Vielfalt der Aplastischen Anämie erschwert in entsprechendem Maße auch die Therapie, wobei teilweise sehr eingreifende Maßnahmen ergriffen werden. Die Möglichkeit einer Selbstheilung und die möglichen Lasten und Nebenwirkungen der Therapie müssen daher bei der Indikationsstellung zur Behandlung sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Entsprechend ist bereits wiederholt der Versuch unternommen worden, die Knochenmarkhistologie über die Etablierung der Diagnose hinaus zu prognostischen Aussagen heranzuziehen. Die Aussagen über die Bedeutung verschiedener Kriterien für die Überlebenswahrscheinlichkeit sind jedoch sehr unterschiedlich, teilweise sogar kontrovers, unabhängig davon, ob es sich um klinische oder histologische Kriterien handelt.

Während einige Autoren jugendlichen Patienten mit Aplastischer Anämie eine schlechtere Prognose zuordneten (44, 50), fanden andere wiederum keine Relevanz des Alters (39, 41, 63). Das Geschlecht der Patienten soll ohne Einfluß auf den Verlauf der Erkrankung sein (57). Auch andere klinische Parameter erwiesen sich als wenig hilfreich (16, 33, 39, 41, 44, 52, 63). Wurde von einigen Studien einer niedrigen Retikulozytenzahl eine schlechtere Prognose zugewiesen und eine Bedeutung der Granulozyten und Thrombozytenzahl bestritten (33, 40), fand sich bei SLEIJFER et al. dagegen eine schlechtere Prognose bei gleichzeitiger Abnahme der Leukozyten- und Thrombozyten-Anzahl (52).

Grundsätzlich muß jedoch davon ausgegangen werden, daß die Werte des peripheren Blutbildes allein wenig aussagekräftig sind. Sie werden nicht nur vom Zustand des Knochenmarks, sondern auch von zahlreichen weiteren Faktoren beeinflusst, beispielsweise von peripheren Poolgrößen und Sequestrationsfaktoren.

Unter ätiologischen Gesichtspunkten wurde eine bessere Prognose bei unbekannter Ätiologie von CAMITTA et al. postuliert (18), FISCHER et al. fanden dagegen bessere Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Aplastischer Anämie für Fälle, die durch Röntgenstrahlen oder Zytostatika verursacht worden waren (25).

Eine zytologische Knochenmarksuntersuchung wurde zur Diagnose der Aplastischen Anämie von verschiedenen Autoren als unbrauchbar eingestuft (39, 44, 50, 63), da nicht nur der Schwund, sondern auch die Verdrängung der Hämatopoiese zur Verarmung des Blutes an Zellen führen kann. Deshalb ist die Histobiopsie, z.B. mittels Myelotomie, vorzuziehen, die einen Überblick über die Gesamtheit des Markgewebes vermittelt.

Für verschiedene histologische Parameter wurde bisher eine prognostische Bedeutung diskutiert. MEUSERS et al. und SCOTT et al. postulierten eine bessere Prognose für Fälle mit einer höheren Zelldichte und einer damit verbundenen erhaltenen hämatopoietischen Reserve (43, 50). Die partielle Knochenmarksatrophie wies dabei gegenüber der totalen eine um das Zehnfache gesteigerte 50%-Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Eine bessere Prognose wurde auch für Fälle mit fehlender oder nur geringgradig ausgeprägter lymphozytärer Infiltration gefunden (52). In ähnliche Richtungen wiesen die Ergebnisse von TE VELDE und HAAK, die eine schlechtere Prognose fanden, je ausgeprägter die Markreaktion war, d.h., je ausgeprägter die Lymphozyten-, Plasmazell- und Mastzell-Infiltration (59). Dabei waren 36 unbehandelte Patienten untersucht worden, die Entzündung wurde in drei Schweregrade eingeteilt. In anderen Studien wurden derartige Zusammenhänge auch für die einzelnen Arten der Infiltration postuliert: Je höher die Zahl der Marklymphozyten (27), je dichter die mastozytäre Infiltration (48) oder je ausgeprägter die mastozytäre und plasmazellige Infiltration (25), desto schlechter jeweils die Prognose. Hinsichtlich der Gefäßversorgung fand sich ein ungünstiger Einfluß ausgeprägter entzündlicher bzw. nekrotischer Gefäßveränderungen auf die Prognose der Aplastischen Anämie (23).

C MATERIAL UND METHODEN

In den Jahren 1964 bis 1983 wurden in der Abteilung für Knochenmarksdiagnostik etwa 30.000 Knochenmarksbiopsien aufgearbeitet und befundet. Aus diesem Patientengut wurden 127 Fälle mit panzytopenischer Markatrophie ausgewählt, die folgenden Kriterien genügten: Eine Fläche $\geq 32 \text{ mm}^2$, exakte Entnahmetechnik ohne Quetschartefakte und tangentielle Fehlbiopsien, ausreichende klinische und katamnestische Angaben. Als Kontrollgruppe zu Vergleichszwecken dienten 113 Fälle mit der Diagnose "Oligosymptomatische Markatrophie", die überwiegend aus dem Jahre 1983 stammten und nach den gleichen Kriterien ausgewählt wurden. 177 Präparate waren mittels Myelotomie am vorderen Beckenkamm (11, 13, 14) entnommen worden. Die Mindestgröße betrug 8 mm Länge. 63 Präparate waren mittels Jamshidi-Nadel am hinteren Beckenkamm (38) entnommen worden, wobei die minimale auswertbare Größe bei 10 mm Länge lag. Eine Übersicht über Patienten und Biopsiegut zeigt Tabelle 1.

TABELLE 1

Patienten- und Biopsiegut

Patientengut:

1. Patienten mit Diagnose "Panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.) n = 127
2. Patienten mit Diagnose "Oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) n = 113

Biopsiegut:

Anzahl ausgewerteter Erstbiopsien

- mittels Myelotomie entnommen
- mittels JAMSHIDI-Nadel entnommen

n = 240

n = 177

n = 63



Die Biopsien waren nach Fixierung in Methanol-Formol-Lösung unentkalkt in Methacrylat eingebettet worden (12, 14, 58). Die Semidünnschnitte von 3 μ Dicke wurden serienmäßig gefärbt nach Gallaminblau-Giemsa, Gomorri, Ladewig, PAS und Berliner-Blau. In Einzelfällen wurden die Präparate zur besseren Beurteilung neu nachgeschnitten und gefärbt.

Zu sämtlichen Biopsiefällen wurde eine Reihe klinischer wie histologischer Daten erfaßt, wie sie die Tabellen 2 und 3 zeigen.

Nr.	Abkürzung	Leschreibung
1	1.8	Serifizierungsriterien in der Abtheilung für hochbrennendehiger stark 1 = M 2 = H
2-4	2.9H	Präparationsnummer
7-8	8.2T	Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Biopsie
9	9.5A	Geschlecht des Patienten 1 = männlich 2 = weiblich
10-11	10.3	Hämoglobin (in g/dl)
12-13	12.1	H ₂ (in %) 1 = normal 2 = erhöht
14-15	14.1	Leukozyten (mit 1.000/mm ³)
16-18	16.8	Thrombozyten (mit 1.000/mm ³)
19-20	19.2	Reticulocyten (in %)
21	21.1	Pathologische Zellen im Blutausstrich
22	22.1	1 = Blasten 2 = Leukoerythroblasten 3 = Kerneiten 4 = Plasmazellen 5 = morphologisch veränderte Erythrozyten
23	23.8	reifebraune Blutblinde 0 = normal 1 = Anämie (in g/dl) 2 = Leukopenie (Low & 2.000/mm ³) 3 = Thrombopenie (Low & 100.000/mm ³) 4 = Anämie u. Leukopenie 5 = Thrombopenie 6 = Leukopenie u. Thrombopenie 7 = Leukopenie u. Thrombopenie u. Thrombopenie (= 10.000/mm ³ bzw. = 100.000/mm ³)
23-25	23.51	Einfunduswert der Hitzungsgeheimigkeit
26	26.1	Bilirubin (Gesamt, Serum) 1 = normal (< 1,0 mg/l) 2 = erhöht
27	27.1	alkalische Phosphatase (Serum) 1 = normal (< 190 U/l) 2 = erhöht
28	28.1	Transaminasen (Serum)
29	29.1	1 = normal (GGT/GPT < 173 U/l) 2 = erhöht Laktat-Dehydrogenase (Serum) 1 = normal (< 240 U/l) 2 = erhöht

Nr.	Abkürzung	Beschreibung	Rf.	Abkürzung	Beschreibung
10	FE	Eisen (Serum) 1 = erniedrigt 2 = normal (100 - 120 µg/dl) 3 = erhöht	52	TMO	"Neurole"-Therapie vor der Biopsie 3 = erhöht
11	CZE	Creatinin (Serum) 1 = normal (< 1,2 mg/l) 2 = erhöht	53	Dst	Dauer der Therapie (TMO) bis zur Biopsie in Monaten 1 = normal 2 = verlängert
12	CAL	Calcium (Serum) 1 = erniedrigt 2 = normal (12,35 - 24,60 mmol/l) 3 = erhöht	56	MFP	Laborgröße (klinisch) 1 = normal 2 = verlängert
13	PMP	Phosphat (Serum) 1 = erniedrigt 2 = normal (0,8 - 1,4 mmol/l) 3 = erhöht	57	SPL	Klinische (klinisch) 0 = 2.o. Exakttypus 1 = normal 2 = verlängert
4-33	ETP	Genderviel (Serum, f/f)	58	Ldt	Lymphknoten (klinisch) 1 = normal 2 = verlängerte LK vor (und
4-39	ALB	Albumin (L)	59	TME	Gonitische Kollagenosen in der Anamnese 1 = negativ 2 = positiv 3 = Antikörper 4 = Tuberkulo-
4-41	AL	A ₁ -Globuline (L)			sichte 5 = Cholesterolaemie 6 = Immunsuppressiva
4-42	AL	A ₂ -Globuline (L)			7 = chronische Nierenschädigung 8 = andere Ursachen (z.B.
2-43	RET	β-Globuline (L)			Alkohol)
4-45	GAM	γ-Globuline (L)	60-62	ED 1	klinisch-histopathologische Diagnosen (vgl. Diagnosechklüssel)
6	RET	morphologischer Befund (U: Auswertung der Biopsie 0 = keine Angaben 1 = Abnormität (v.a. HbE) 2 = Serumreaktion 3 = IgA-Mittelschwere 4 = vergrößert 5 = Kammerstein 6 = BE	63-65	ED 2	klinische Beobachtungen (vgl. Diagnosechklüssel)
7	STH	Symptome vor der Biopsie 1 = Schwindel 2 = Müdigkeit 3 = Appetitlosigkeit 4 = Gewichtsverlust 5 = Spontanfraktur 6 = Gelenksentzündung 7 = Fieber	66	TEL	Überlebenszeit (Jahre) 0 = lebt noch 1 = verstorben
8	JAH	Dauer der Symptome bis zur Biopsie in Jahren	67	ULS	Überlebenszeit ab jeweiliger Biopsie in Monaten
9	UNO	1 = klinisch n., radiologisch normal 2 = BK + Osteoporose 3 = BE + Frakturen 4 = BK + Osteolyse 5 = BK + Osteosklerose	70-72	TEB	Verlaufsummer bei Rezidiv mit weiteren Biopsien
			73	REC	Nummer der jeweiligen Biopsie im Verlaufsfall
			74-76	DAD	Dauer von der ersten bis zur jeweiligen Biopsie
			77-79	DSD	Dauer vom Aufsetzen der Extremitäten (vgl. 67 - 570)
			80	TIM	bis zur jeweiligen Biopsie in Monaten Therapie nach der Biopsie (schlüssel siehe 51 - TIM)

TABELLE 4

Diagnoseschlüssel (Auszug)

Nr. Beschreibung

"HISTOLOGIE"

000	kein Befund erhebbar
001	partielle Markatrophie
002	subtotale Markatrophie
003	totale Markatrophie
071	Osteopenie
080	uncharakteristische Stromareaktion
084	exsudative Myelitis
092	plasmazellige Stromareaktion

"KLINIK"

000	keine Unterlagen
001	Normalfall, klinisch
002	Anämie, unklar
009	Anämie, toxischer Markscha- den (incl. Hepatitis)
011	Leukopenie, unklar
015	Thrombopenie
017	Anämie, aplastisch
071	Osteoporose
080	Unklare klinische Diagnose
081	Herz-/Kreislauf-Erkrankung
082	Hypertonus
083	Chronische Lungenerkrankung
084	Virus-Hepatitis
085	Leberzirrhose, alkohol-toxi- scher Leberscha- den
086	Gastrointestinale Erkrankung
087	Nierenerkrankung
090	Diabetes mellitus
091	andere endokrinologische Erkrankungen
092	Immunerkrankung, rheumatische Erkrankung, Kollagenose
094	Tbc
095	andere Infektionskrankheiten
097	Strahlen- und chemische Schäden
098	Medikamentöse Schäden
099	sonstige Noxen (z.B. Alkoholismus)

Zur Beurteilung im Rahmen der semiquantitativen Auswertung wurden nach Einarbeitung unter Kontrolle eines ausgebildeten Mitarbeiters Erfahrungswerte herangezogen, die zu einem früheren Zeitpunkt in der Abteilung für Knochenmarksdagnostik ermittelt worden waren (13). Bei der Klassifizierung der Stromareaktion wurde nach der vorherrschenden Entzündungsart im jeweiligen Präparat vorgegangen.

Für die klinischen Daten standen die mit den Biopsien zugesandten Angaben zur Verfügung. Darüber hinaus wurden Krankheitsgeschichten und Arztberichte gesammelt und ausgewertet. Die Überlebenszeiten konnten mit Hilfe der Einwohnermeldeämter des zuletzt bekannten Wohnsitzes der Patienten im gesamten Bundesgebiet ermittelt werden, und zwar in 92 % aller Biopsiefälle. Als Stichtag für die Überlebenszeit ab der jeweiligen Biopsie diente der 1. August 1984.

Die histologischen Präparate wurden sowohl quantitativ als auch semiquantitativ beurteilt. Quantitativ erfaßt wurden dabei die prozentualen Volumenanteile von Hämatopoiese und Fettgewebe, von Spongiosa, Osteoid, Ödem und nicht-endostalen Sinus mit Hilfe des Punktzählverfahrens nach HENNING (30, 34 - 36). Hierbei wurde eine Objektoberfläche von mindestens 20 mm^2 bei 80-facher Vergrößerung mit dem Integrationsokular 1 der Firma Zeiss ausgewertet. Die gemessenen Flächenanteile wurden dann in Volumenanteile umgerechnet. Bei der Beurteilung der Gefäßversorgung wurden die Arterien, Arteriolen, Kapillaren und nichtendostalen Sinus in einem Präparateausschnitt von mindestens 20 mm^2 ausgezählt und die absoluten Werte zur besseren Vergleichbarkeit auf eine Markoberfläche von 100 mm^2 hochgerechnet. Die histologischen Parameter, die sich nicht eindeutig quantitativ erfassen ließen, wurden nach semiquantitativen Kriterien ausgewertet (siehe Tabelle 3, Nr. 37 - 66).

Alle erfaßten Daten wurden auf einem Erfassungsbogen eingetragen, wie ihn Abb. 1 zeigt. Die Angaben wurden dann später auf Lochkarte übertragen.

Die technische Auswertung des gesamten Datenmaterials erfolgte mit einer Datensichtstation (Typ 8160 System Transdata 810), die über Standleitung an das Rechenzentrum der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung in Neuherberg bei München angeschlossen ist. Als Programmsystem wurden Biochemical Computer Programs (BMDF) gewählt (8), und zwar: P2D für die detaillierte Datenbeschreibung mit Anzahl der Fälle, Histogramm, Mittelwert, Standardabweichung, Medianwert, häufigster Wert, Extremwerte, Schiefe und Exzess sowie Häufigkeitsverteilung. P1L für die Überlebens tafeln und Funktionen mit Anzahl verstorbener und noch lebender Patienten in jeder Gruppe, Auftei-

lung der Patienten in Intervalle mit Angabe der Überlebenswahrscheinlichkeit, Überlebenszeiten in Monaten der 75., 50. (Medianen) und 25. Quantile, gleichzeitige Darstellung kumulativer Überlebenskurven der verschiedenen untersuchten Patientengruppen, Anwendung zweier Vergleichsstatistiken. Der BRESLOW-Test berücksichtigt vor allem Werte in der ersten Hälfte der Überlebenskurve, also Kurzzeitbeobachtungen (9), während der MANTEL-COX-Test vorzugsweise Werte in der zweiten Hälfte der Überlebenskurve, also Langzeitbeobachtungen (42), untersucht.

Das Patientengut wurde unter histologischen und klinischen Gesichtspunkten in verschiedene Gruppen eingeteilt. Der histologische Befund "Markatrophie" wurde in drei Subtypen differenziert: Partielle, subtotale und totale Markatrophie. Die Abgrenzung der einzelnen Untergruppen erfolgte dabei semiquantitativ. Während sich bei der partiellen Markatrophie nur herdförmige Areale mit ausschließlichem Fettgewebsvorkommen finden, beschränkt sich bei der totalen Markatrophie das Zellmark auf sog. "hot spots", kleine Areale einer insgesamt unzulänglichen Hämatopoiese im ansonsten vom Fettgewebe ausgefüllten Knochenmark. Die subtotale Markatrophie nimmt die Zwischenposition ein. Zwar ist das Zellmark im gesamten Knochenmark erheblich reduziert, die übriggebliebenen Hämatopoiesebezirke zeigen jedoch Verbindung zueinander, so daß noch nicht vom typischen Bild der "hot spots" gesprochen werden kann.

Aus klinischer Sicht wurden ebenfalls drei Gruppen geschaffen: Die oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.) einerseits und die panzytopenische Markatrophie (P.P.M.A.) leichter (P.P.M.A.-L.) bzw. schwerer (P.P.M.A.-S.) Ausprägung andererseits. Hier erfolgte die Abgrenzung nach Werten des peripheren Blutbildes. Die Diagnose einer panzytopenischen Markatrophie galt als gegeben bei einer Panzytopenie mit folgenden Blutwerten: Hämoglobin < 8 g%, Leukozyten $\leq 3.000/\text{mm}^3$ und Thrombozyten $\leq 100.000/\text{mm}^3$. Außerdem war das gleichzeitige Vorliegen eines hypozellulären Knochenmarks gefordert. Präparate mit Anhaltspunkten für verdrängende Primärprozesse, beispielsweise einem Verdacht auf Myelodysplasie, wurden dabei aussortiert, ebenso Fälle mit Tumorerkrankheiten. Damit entsprechen die als panzytopenische Markatrophie klassifizierten Fälle der heute allgemein geltenden Definition der Aplastischen Anämie, wie sie von HEIMPEL formuliert wurde (5). Als schwere Fälle (P.P.M.A.-S.) wurden Fälle mit folgenden Werten klassifiziert: Retikulozyten $< 10\%$, Leukozyten $\leq 2.000/\text{mm}^3$ und Thrombozyten $\leq 20.000/\text{mm}^3$. Als oligosymptomatische Markatrophie wurden Fälle eingeordnet, bei denen zwar im histo-

logischen Bild eine Markatrophie vorlag - partielle, subtotale oder totale - , das periphere Blutbild aber entweder eine isolierte Mono- bzw. Bizytopenie oder normale Werte aufwies. Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über das Patientengut und dessen Einteilung nach histologischen wie klinischen Kriterien.

TABELLE 5

Übersicht über das Patientengut, eingeteilt nach histologischen Kriterien in partielle, subtotale und totale Markatrophie sowie nach klinischen Kriterien in oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.) und panzytopenische Markatrophie (P.P.M.A.) leichter (P.P.M.A.-L.) und schwerer (P.P.M.A.-S.) Ausprägung

histologische Einteilung	partielle M.A.	subtotale M.A.	totale M.A.	Gesamt
klinische Einteilung	n = 103	n = 81	n = 56	n = 240
oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.)	86	20	7	113
panzytopenische Markatrophie leichter Ausprägung (P.P.M.A.-L.)	14	39	20	73
panzytopenische Markatrophie schwerer Ausprägung (P.P.M.A.-S.)	3	22	29	54

Für die Gesamtheit der Fälle, für die beiden Gruppen panzytopenische Markatrophie und oligosymptomatische Markatrophie sowie für verschiedene Untergruppen wurden jeweils Basisstatistiken erstellt. Dabei wurde die Verteilung eines jeden erfaßten Parameters innerhalb der jeweiligen Gruppe untersucht. In der tabellarischen Zusammenstellung der ausgewerteten Daten wurden jedoch nur klinisch und histologisch herausragende Befunde berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden klinische und histologische Parameter auf ihre prognostische Wertigkeit hin überprüft, wiederum bezogen auf die Gesamtheit der Fälle sowie auf bestimmte Gruppen. In die Besprechung der Ergebnisse gingen lediglich die prognostisch wichtigen bzw. aus der Literatur bekannten histologischen und klinischen Parameter ein. Für jedes Kriterium ist dabei die Fallzahl einzeln angegeben. Die Vergleichsstatistik der einzelnen Klassifikationsgruppen des jeweiligen Parameters berücksichtigt sowohl den BRESLOW- als auch den MANTEL-COX-Test. Bei genügend großen Fallzahlen wird in der Regel ein p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant, ein p-Wert $\leq 0,01$ als deutlich signifikant interpretiert. Die in den Grafiken dargestellten kumulativen Überlebenskurven sind maßstabgetreue Verkleinerungen der Originalausdrucke, wobei die Überlebenszeit ab jeweiliger Biopsie in Monaten auf der Abszisse aufgetragen ist. Gruppenbezeichnungen und Fallzahlen finden sich im jeweiligen Begleittext.

D ERGEBNISSE

1. Gesamtheit aller Fälle

Zunächst wurde die prognostische Aussagekraft bestimmter klinischer und histologischer Parameter für die Gesamtheit aller Fälle - ohne Berücksichtigung des Ausprägungsgrades der Markatrophie - untersucht.

Aus klinischer Sicht ergab sich eine Korrelation zwischen den Werten des peripheren Blutbildes und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Während eine Monozytopenie die Prognose gegenüber einem normalen Blutbild nur unwesentlich verschlechterte, lagen die Werte für Bi- und vor allem für Panzytopenie deutlich signifikant niedriger (Abb. 2).

Bei der weiteren Aufschlüsselung je nach betroffener Zellreihe fand sich bei den Monozytopenien eine etwas geringere Überlebenswahrscheinlichkeit für eine isolierte Thrombopenie im Vergleich zur Anämie bzw. Leukopenie. Bei den Bizytopenien zeigten vor allem Anämie und Leukopenie bzw. Anämie und Thrombopenie im Vergleich zur Kombination Leuko- und Thrombopenie eine schlechtere Prognose. Statistisch gesicherte Aussagekraft wurde jedoch nicht erzielt (Abb. 3).

Bei den histologischen Parametern fand sich für die folgenden eine negative Korrelation: Für den Ausprägungsgrad der Markatrophie, wobei die Unterschiede zwischen subtotaler und totaler Markatrophie unbedeutend waren und sich signifikante Differenzen gegenüber der partiellen Markatrophie zeigten (Abb. 4); für den Plasmazellgehalt im Knochenmark (Abb. 5); für die Vermehrung von Lymphozyten in der Biopsie (Abb. 6); für Kapillarveränderungen (Abb. 7). Perikapilläre Vermehrung von Plasmazellen und Endothelverquellungen erwiesen sich dabei als ungünstige Zeichen, wobei sich die Prognose bei Vorhandensein von Kapillarnekrosen noch einmal statistisch signifikant verschlechterte.

Für zahlreiche andere Kriterien, wie beispielsweise das Alter oder das Geschlecht der Patienten, für die Zahl von Blutgefäßen pro 100 mm² Markoberfläche oder den Reifegrad der einzelnen Zellreihen, konnte keine prognostische Wertigkeit gefunden werden.

Abbildung 2: Prognose der Gesamtheit aller Fälle mit histologischer Markatrophie in Abhängigkeit vom peripheren Blutbild

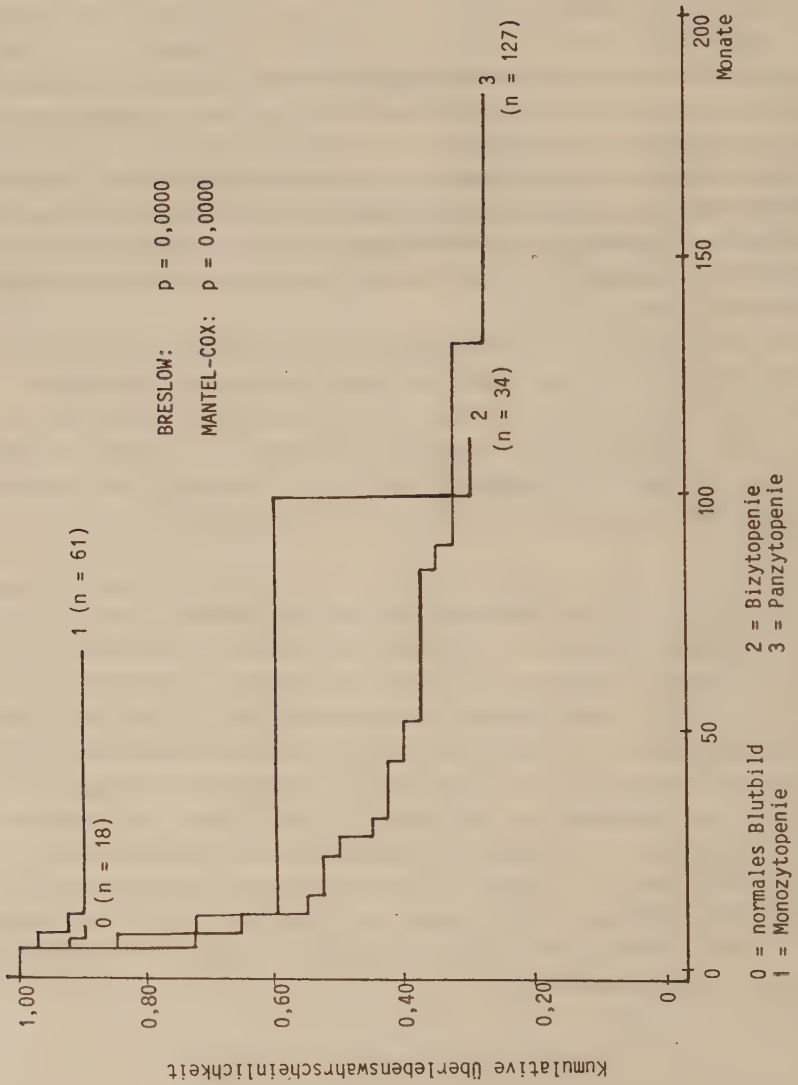


Abbildung 3: Prognose der Gesamtheit aller Fälle mit histologischer Markatrophie in Abhängigkeit vom peripheren Blutbild (2)

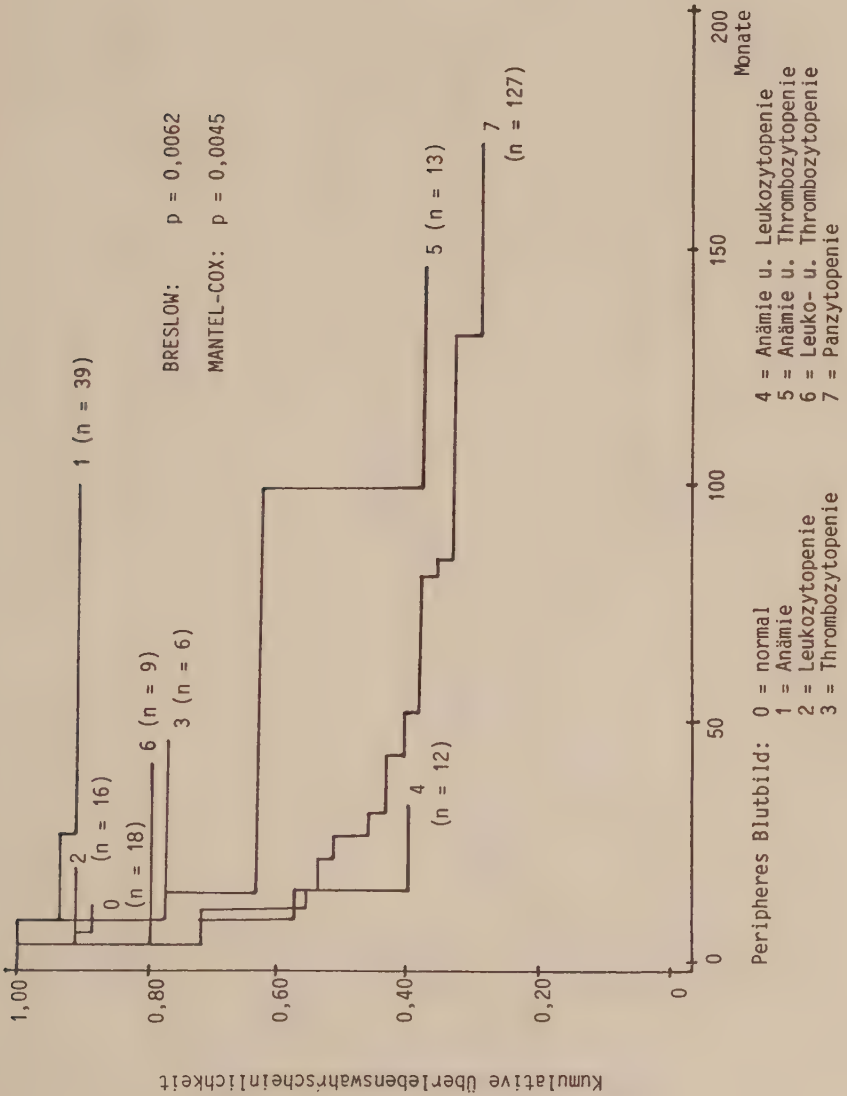


Abbildung 4: Prognose der Gesamtheit aller Fälle mit histologischer Markatrophie in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Markatrophie in der Histobiopsie

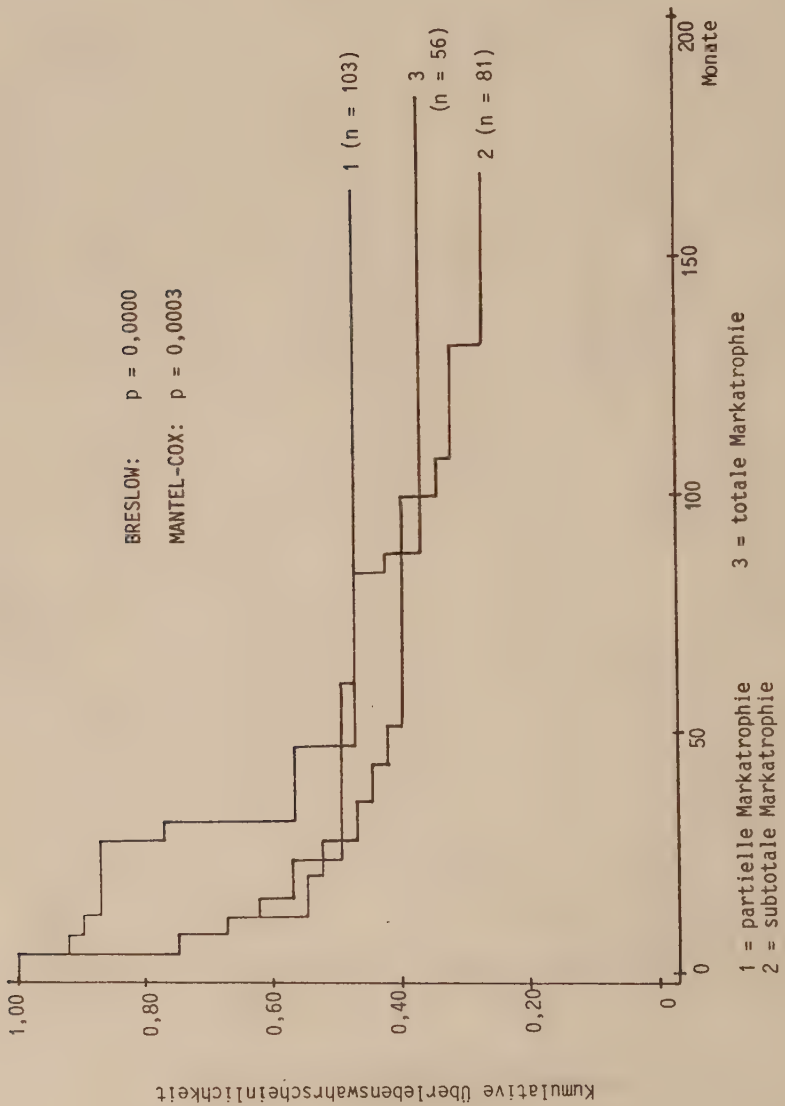


Abbildung 5: Prognose der Gesamtheit aller Fälle mit histologischer Markatrophie in Abhängigkeit vom Plasmazellgehalt in der Histobiopsie

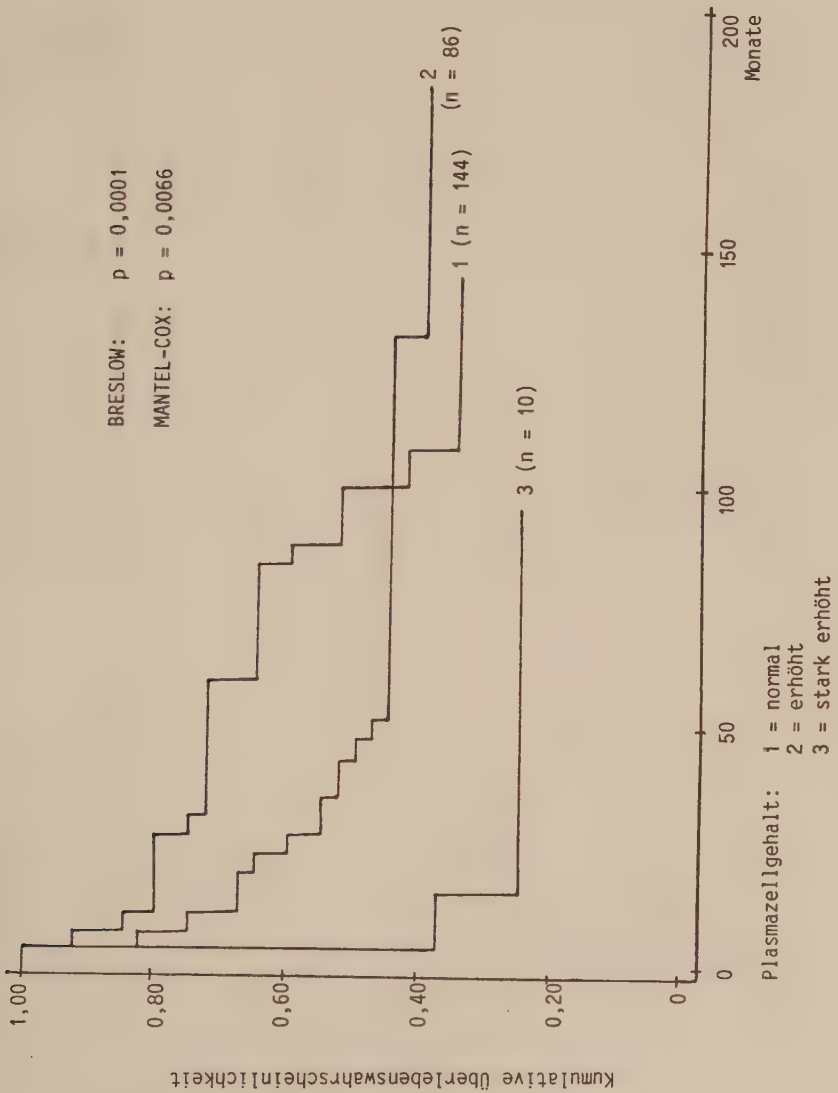


Abbildung 6: Prognose der Gesamtheit aller Fälle mit histologischer Markatrophie in Abhängigkeit vom Lymphzellgehalt in der Histobiopsie

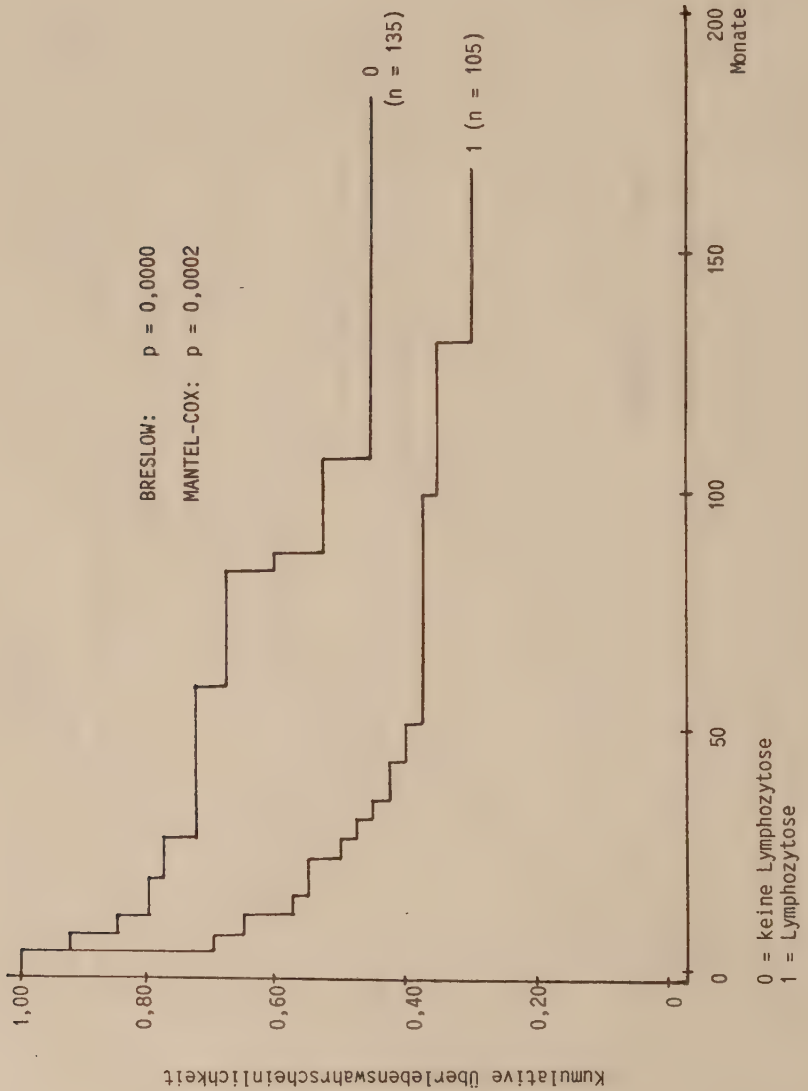
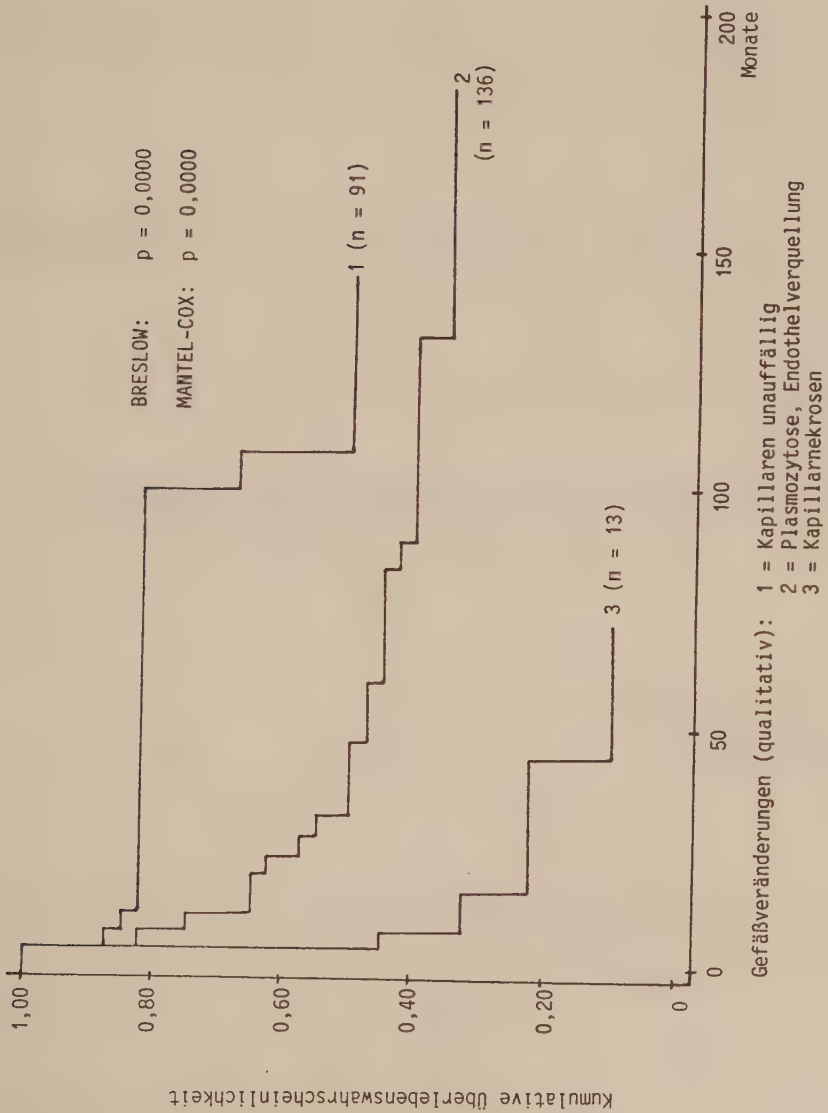


Abbildung 7: Prognose der Gesamtheit aller Fälle mit histologischer Markatrophie in Abhängigkeit von qualitativen Gefäßveränderungen in der Histobiopsie



2. Vergleich von oligosymptomatischer Markatrophie (O.M.A.) und panzytopenischer Markatrophie (P.P.M.A.)

Im folgenden Kapitel wurden histologische und klinische Kriterien in den Gruppen mit oligosymptomatischer und panzytopenischer Markatrophie verglichen. Die Zuordnung zu der jeweiligen Gruppe erfolgte dabei nach den bereits erläuterten Kriterien (vgl. S. 12 - 13).

2.1. Vergleich von oligosymptomatischer und panzytopenischer Markatrophie (O.M.A./P.P.M.A.) - histologische Merkmale

TABELLE 6

Histologischer Ausprägungsgrad bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
partielle Markatrophie	75 %	13 %
subtotale Markatrophie	18 %	48 %
totale Markatrophie	7 %	39 %

Während 2/3 der Fälle mit O.M.A. histologisch eine partielle Markatrophie zeigten, lag der Schwerpunkt bei den Fällen mit P.P.M.A. bei der subtotalen und totalen Markatrophie. So fand sich hier nur in 13 % der Fälle eine partielle Markatrophie.

TABELLE 7

Anteil verschiedener Knochenmarkstrukturen bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Hämatopoiese (Vol%) *	20,0 ± 1,2	6,0 ± 0,6
Fettgewebe (Vol%) *	55,0 ± 0,9	61,0 ± 1,7
Ödem (Vol%) *	1,0 ± 0,3	7,5 ± 0,9

*) Medianwerte, Standardabweichung

Die Anteile von Fettgewebe und interstitiellem Ödem lagen höher, der Anteil der Hämatopoiese dagegen niedriger bei der panzytopenischen Markatrophie als bei der oligosymptomatischen Markatrophie.

TABELLE 8

Entzündliche Reaktionsformen des Knochenmarks bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Stromareaktion:		
- keine	50 %	9 %
- nekrotisierend	0 %	2 %
- atrophierend	14 %	57 %
- exsudativ	36 %	32 %

TABELLE 9

Entzündungsgrad des Knochenmarkes nach TE VELDE bei klinischer Diagnose
"oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Mark-
atrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Entzündungsgrad nach TE VELDE:		
- keine/gering ausgeprägt	76 %	30 %
- mittelgradig ausgeprägt	23 %	39 %
- stark ausgeprägt	1 %	31 %

Die Hälfte aller Fälle mit oligosymptomatischer Markatrophie zeigten keinerlei Stromareaktion, die Fälle mit panzytopenischer Markatrophie am häufigsten atrophierende Veränderungen. Der Anteil nekrotisierender bzw. exsudativer Stromareaktion war in beiden Gruppen nahezu gleich. Stärkere Entzündungsgrade des Knochenmarkes nach der TE VELDE-Klassifikation waren bei panzytopenischer Markatrophie erheblich häufiger.

TABELLE 10

Quantitative Veränderungen des Markgefäßsystems bei klinischer Diagnose
"oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische
Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Arterien/100 mm ² *	5,0 * 0,9	5,0 * 1,2
Arteriolen/100 mm ² *	23,0 * 1,4	34,0 * 2,6
Kapillaren/100 mm ² *	182,0 * 8,1	236,0 * 11,6
nichtendostale Sinus/100 mm ² *	1.952,0 * 70,4	2.016,0 * 134,2

*) Medianwerte, Standardabweichung

Bei den Blutgefäßen des Knochenmarks fanden sich keine zahlenmäßigen Unterschiede zwischen den Gruppen.

TABELLE 11

Qualitative Veränderungen des Markgefäßsystems bei klinischer Diagnose "oligo-symptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Arterien und Arteriolen		
- normal	75 %	37 %
- entzündlich verändert	17 %	42 %
- degenerativ verändert	8 %	17 %
- Nekrose	0 %	4 %
Kapillaren		
- normal	63 %	16 %
- Endothelverquellung	37 %	74 %
- Nekrose	0 %	9 %
- eosinophil-lymphzellige Infiltrate	0 %	1 %
Marksinus		
- normal	76 %	16 %
- Endotheldissoziation	23 %	61 %
- Ektasie und Sklerose	1 %	23 %

Qualitative Gefäßveränderungen waren bei panzytopenischer Markatrophie häufiger anzutreffen. Dies gilt insbesondere für entzündliche Veränderungen bzw. Endothelverquellungen und Endotheldissoziationen.

TABELLE 12

Plasmazellgehalt, Auftreten von Russell-Körperchen, Mastzellgehalt, Lymphozytose, Hämorrhagie und Siderinspeicherung bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Plasmazellgehalt		
- normal	80 %	43 %
- vermehrt	20 %	57 %
Russell-Körperchen		
- negativ	97 %	81 %
- positiv	3 %	19 %
Mastzellen		
- normal	81 %	32 %
- vermehrt	19 %	68 %
Lymphozytose		
- keine	86 %	38 %
- vorhanden	14 %	62 %
Hämorrhagie		
- keine	63 %	30 %
- vorhanden	37 %	70 %
Siderinspeicherung		
- vermindert	29 %	16 %
- normal	49 %	39 %
- vermehrt	22 %	45 %

Sämtliche Parameter waren bei den Fällen mit panzytopenischer Markatrophie signifikant häufiger pathologisch verändert. Der Plasmazellgehalt war in über der Hälfte aller Fälle vermehrt, Russell-Körperchen fanden sich immerhin in 1/5 der Fälle. Der Mastzellgehalt lag in über 2/3 der Fälle im erhöhten Bereich, die Lymphozytose fand sich immerhin in knapp 2/3 der Fälle. Eine Hämorrhagie fand sich in 70 % der Fälle mit panzytopenischer Markatrophie, die

Siderinspeicherung war bei 16 % der Fälle vermindert, bei 45 % vermehrt. All diese Veränderungen wurden zwar auch bei Fällen mit oligosymptomatischer Markatrophy gefunden, jedoch signifikant seltener. So wiesen 80 % einen normalen Plasmazellgehalt, 97 % keine Russell-Körperchen, 81 % einen normalen Mastzellgehalt, 86 % keine Lymphozytose, 63 % keine Hämorrhagie und 49 % eine normale Siderinspeicherung auf.

2.2 Vergleich von oligosymptomatischer (O.M.A.) und panzytopenischer Markatrophy (P.P.M.A.) - klinische Merkmale

TABELLE 13

Alters- und Geschlechtsverteilung bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophy" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophy" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Geschlecht		
- Männer	40 %	48 %
- Frauen	60 %	52 %
Alter (Jahre) *	59,0 ± 1,1	38,5 ± 3,8

*)Medianwerte, Standardabweichung

Signifikante Unterschiede fanden sich in der Altersverteilung beider Krankheitsbilder. Der Median für die P.P.M.A. lag bei 38,5 Jahren, für die O.M.A. dagegen bei 59,0 Jahren; in dieser Gruppe war der Anteil des weiblichen Geschlechts deutlich höher als der der Männer.

TABELLE 14

Peripheres Blutbild bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Hb (g/dl)*	12,0 ± 0,6	8,0 ± 0,3
Leukozyten (x 1.000/mm ³)*	6,0 ± 0,6	2,0 ± 0,3
Thrombozyten (x 1.000/mm ³)*	182,0 ± 9,5	22,5 ± 3,2
Retikulozyten (‰)*	9,5 ± 2,6	10,5 ± 1,2

*)Medianwerte, Standardabweichung

Die Werte des peripheren Blutbildes entsprachen der Gruppeneinteilung.

TABELLE 15

Biopsie-Indikation und Symptomatik bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Biopsieindikation		
- keine Angaben	46 %	2 %
- BB	50 %	96 %
- STP	4 %	2 %
Abstand Erstsymptome/Biopsie (Monate)*	2,0 ± 0,3	4,0 ± 0,6
Symptomatik		
- keine	44 %	5 %
- Anämie	30 %	46 %
- Infekte	7 %	4 %
- Blutung	6 %	37 %
- Inappetenz	8 %	7 %
- Fieber	5 %	1 %

*) Medianwerte, Standardabweichung

Die Biopsieindikation ergab sich bei 96 % der Fälle mit panzytopenischer Markatrophie aus dem peripheren Blutbild, bei oligosymptomatischer Markatrophie fehlten in knapp der Hälfte der Fälle die Angaben. Der Abstand zwischen Auftreten der Erstsymptome und Zeitpunkt der Biopsie war im Median bei der P.P.M.A. länger.

44 % der O.M.A. waren symptomlos, dagegen nur 5 % der P.P.M.A.. Häufigstes Erstsymptom der O.M.A. war mit Abstand die Anämie, bei P.P.M.A. Anämie und Blutungen. Andere Erstsymptome wie Infekte, Inappetenz oder Fieber traten zahlenmäßig in beiden Gruppen in den Hintergrund.

TABELLE 16

Häufigste Zweiterkrankungen bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

O.M.A. n=113		P.P.M.A. n=127	
1.	Verschiedene Erkrankungen (56 %)	Keine Zweiterkrankung	(64 %)
2.	Immunol. Rheumat.-Erkrankung (19 %)	Verschiedene Erkrankungen	(25 %)
3.	Leberzirrhose (9 %)	Diabetes mellitus	(7 %)
4.	Herz-Kreislauf-Erkrankung (8 %)	Alkoholismus	(4 %)
5.	Keine Zweiterkrankung (8 %)		

Zweiterkrankungen wurden in der Gruppe mit panzytopenischer Markatrophie nur in 36 % der Fälle registriert, in der Vergleichsgruppe dagegen in 92 %. Auch die Art der häufigsten Zweiterkrankungen war verschieden: Bei O.M.A. Erkrankungen aus dem immunologisch-rheumatischen Formenkreis, Leberzirrhose und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei der P.P.M.A Diabetes und Alkoholismus.

TABELLE 17

Häufigkeit potentiell knochenmarktoxischer Schädigungen bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
keine bekannt	57 %	65 %
Analgetika/Antirheumatika	15 %	10 %
andere (z.B. C ₂ H ₅ OH)	16 %	8 %
Antibiotika (z.B. Chloramphenicol)	2 %	12 %
Immunsuppressiva	5 %	1 %
Zytostatika	5 %	1 %
organ. Lösungsmittel	0 %	3 %

Hinweise auf potentiell knochenmarktoxische Schädigungen waren bei Fällen mit panzytopenischer Markatrophie etwas häufiger. Das registrierte Spektrum wies nur für Antibiotika einen deutlichen Unterschied auf.

TABELLE 18

KM-Zytologie und radiologischer Skelettstatus bei klinischer Diagnose "oligo-symptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
STP-zytologisches Ergebnis		
- nicht durchgeführt	77 %	52 %
- Normalbefund	7 %	5 %
- Fettmark	9 %	30 %
- V.a. Leukämie	3 %	1 %
- reaktive Veränderungen	2 %	9 %
- Dysmyelopoiese	2 %	3 %
Skelettstatus (radiologisch)		
- Normalbefund	75 %	88 %
- Osteoporose	24 %	10 %
- Osteosklerose	1 %	2 %

Nur in 30 % bzw. 9 % der Fälle wurde schon in der Sternalpunktion eine Vermehrung des Fettgewebes festgestellt. Bei den übrigen Diagnosen sind kaum Unterschiede vorhanden. Der Skelettstatus war in beiden Krankheitsgruppen nahezu identisch. Weitaus die meisten Fälle wiesen einen Normalbefund auf, häufigster pathologischer Befund war sowohl bei P.P.M.A. als auch bei O.M.A. eine Osteoporose.

TABELLE 19

Übersicht über die Therapie vor bzw. nach Biopsie bei klinischer Diagnose
"oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) bzw. "panzytopenische
Markatrophie" (P.P.M.A.)

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Therapie vor Biopsie		
Keine bzw. keine Angaben	91 %	54 %
Cyclosporin A	3 %	1 %
Steroide	5 %	32 %
Androgene	0 %	1 %
Steroide und Androgene	1 %	12 %
Therapie nach Biopsie		
keine Angaben	10 %	10 %
Steroide	88 %	62 %
Androgene	2 %	4 %
ATG	0 %	3 %
KMT	0 %	8 %
Steroide und Androgene	0 %	13 %

Etwa die Hälfte der Fälle mit P.P.M.A. waren bereits zum Zeitpunkt der Biopsie behandelt, dabei kamen vor allem Steroide, ggf. in Kombination mit Androgenen, zur Anwendung. Die Fälle mit O.M.A. waren dagegen in 91 % untherapiert. Nach der Biopsie war wiederum die Steroidbehandlung die am häufigsten angewendete Therapieform, bei Fällen mit P.P.M.A. relativ häufig in Kombination mit Androgenen. Immerhin in 8 % aller Fälle mit panzytopenischer Markatrophie wurde eine Knochenmarktransplantation durchgeführt.

2.3 Vergleich von oligosymptomatischer und panzytopenischer Markatrophie (O.M.A./P.P.M.A.) hinsichtlich der Prognose

Bei nahezu ausgewogener Fallzahl fand sich eine signifikant schlechtere Prognose für Fälle mit panzytopenischer Markatrophie im Vergleich zur oligosymptomatischen Markatrophie (Abb. 8). Dabei erreichten sowohl der BRESLOW-Test für Kurzzeitbeobachtungen als auch der MANTEL-COX-Test für Langzeitbeobachtungen statistisch hochsignifikante Werte.

Abbildung 9 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit der oligosymptomatischen Markatrophie (O.M.A.) bei unterschiedlich starker Ausprägung der histologischen Markatrophie im direkten Vergleich mit der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.) unterschiedlicher histologischer Ausprägung. Während die Gruppen O.M.A. und P.P.M.A. statistisch hochsignifikant voneinander abwichen, waren lediglich geringe Schwankungen innerhalb dieser Gruppen bei unterschiedlicher Ausprägung der histologischen Markatrophie zu verzeichnen. So hatte selbst eine oligosymptomatische Markatrophie mit totaler Atrophie im Knochenmark die signifikant bessere Prognose als eine panzytopenische Markatrophie, bei der in der Histobiopsie lediglich eine partielle Markatrophie nachgewiesen worden war.

2.4 Vergleich von oligosymptomatischer und panzytopenischer Markatrophie (O.M.A./P.P.M.A.) - Zusammenfassung

Die beiden Gruppen oligosymptomatische und panzytopenische Markatrophie zeigten histologisch sowie klinisch deutliche Unterschiede.

Abbildung 8: Prognose der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.)
im Vergleich zur Oligosymptomatischen Markatrophie
(O.M.A.)

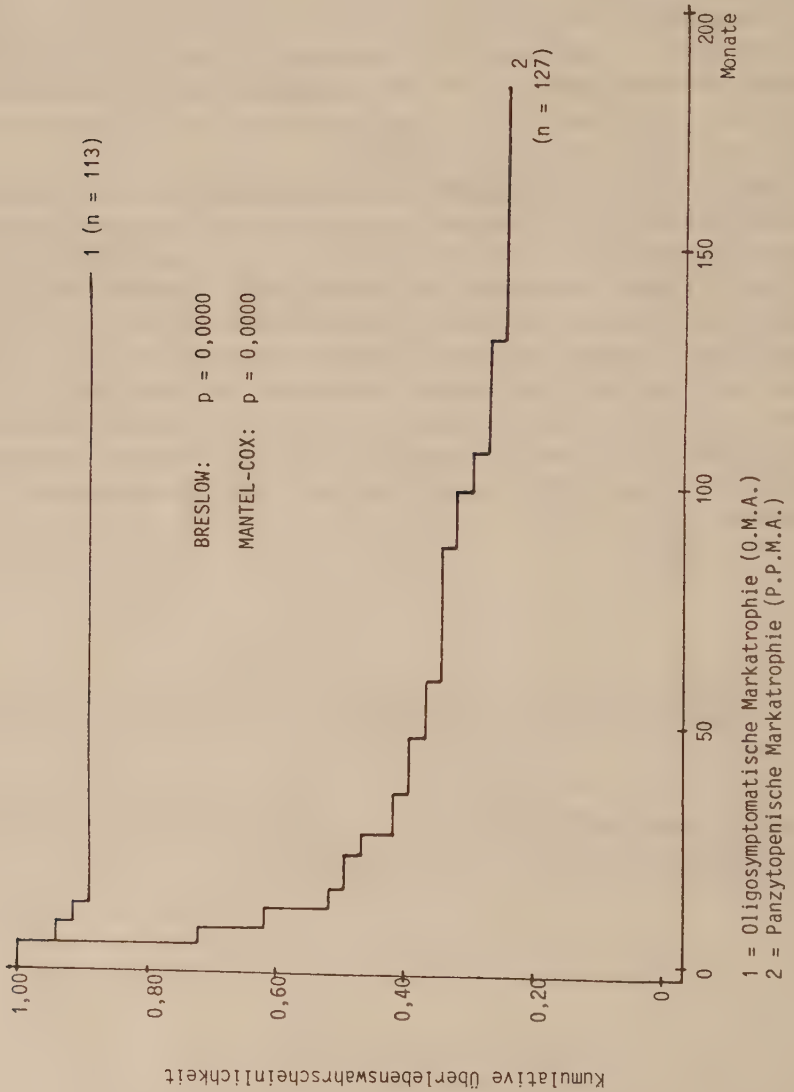


Abbildung 9: Prognose der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.) im Vergleich zur Oligosymptomatischen Markatrophie (O.M.A.) unter Berücksichtigung des Ausprägungsgrades der Markatrophie in der Histobiopsie

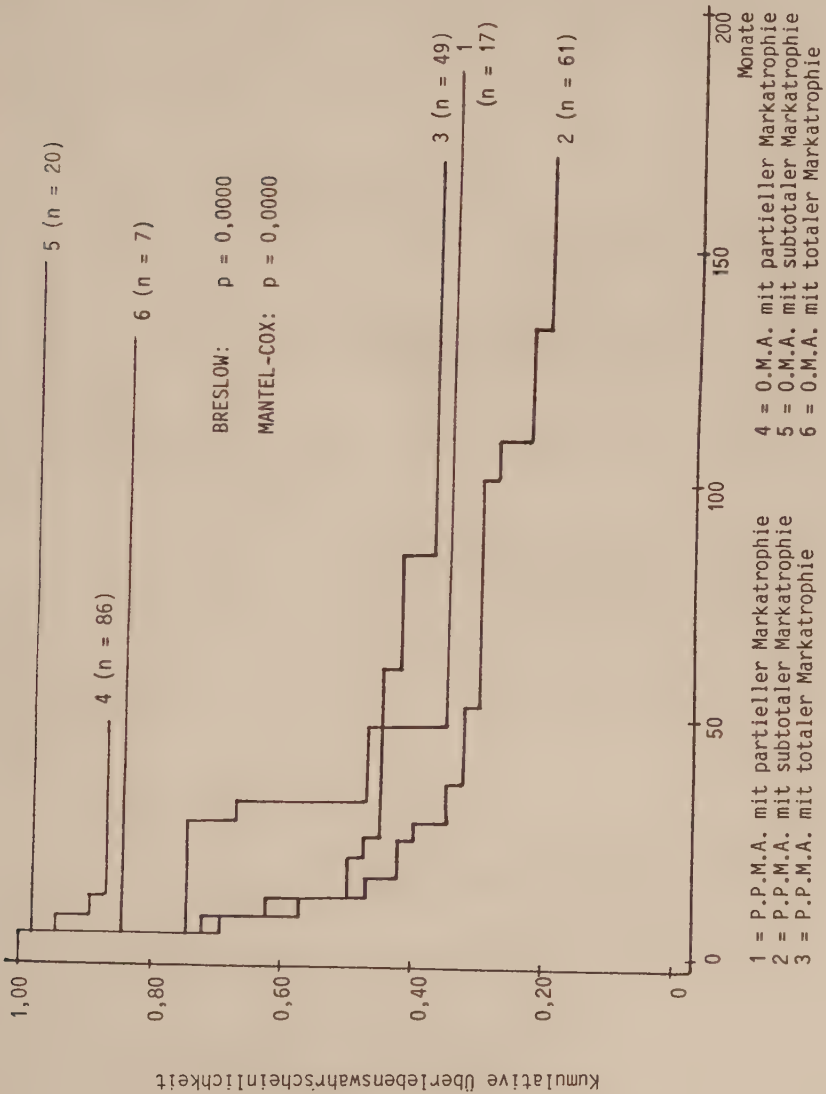


TABELLE 20

Übersicht über den Vergleich von oligosymptomatischer (O.M.A.) und panzytopenischer (P.P.M.A.) Markatrophie

	O.M.A. n=113	P.P.M.A. n=127
Histologische Merkmale		
- Hämatopoiese	+	-
- histologischer Ausprägungsgrad	-	+
- Fettgewebe, Ödem	-	+
- Häufigkeit der Stromareaktion	-	+
- Entzündungsgrad nach der TE VELDE-Klassifikation	-	+
- Quantitative Veränderungen bei Plasmazellen, Russell-Körperchen, Mastzellen, Lymphozyten, Hämorrhagie und Siderinspeicherung im Knochenmark	-	+
- Qualitative Gefäßveränderungen	-	+
- Quantitative Gefäßveränderungen		Ø
Klinische Merkmale		
- Alter	+	-
- Werte des peripheren Blutbildes	+	-
- Häufigkeit von Zweiterkrankungen	+	-
- Häufigkeit anbehandelter Fälle	-	+
- Verdachtsdiagnose in der STP	-	+
- Häufigkeit potentiell knochenmarktoxischer Schädigung	-	+
- Art der Erstsymptome		Ø
- Skelettstatus (radiologisch)		Ø
Prognose		
- Direkter Vergleich	+	-
+ = häufiger, stärker ausgeprägt, höher, besser		
- = seltener, schwächer ausgeprägt, niedriger, schlechter		
Ø = keine Unterschiede		

Außerdem fanden sich bei beiden Gruppen verschiedene Zweiterkrankungen am häufigsten.

3. Oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.)

Die Gruppe der oligosymptomatischen Markatrophie wurde unter histologischen Aspekten in 3 Untergruppen eingeteilt - partielle, subtotale und totale Markatrophie - und basisstatistisch ausgewertet. Daneben wurde der Versuch unternommen, prognostisch bedeutsame Kriterien zu erarbeiten.

3.1 Oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.) - histologische Merkmale

TABELLE 21

Entzündliche Reaktionsformen des Knochenmarks bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" (O.M.A.) mit unterschiedlich starker histologischer Ausprägung der Markatrophie

	partielle MA n=86	subtotale MA n=21	totale MA n=6
Stromareaktion:			
- keine	52 %	43 %	50 %
- nekrotisierend	0 %	0 %	0 %
- atrophierend	17 %	5 %	17 %
- exsudativ	31 %	52 %	33 %

TABELLE 22

Entzündungsgrad des Knochenmarks nach TE VELDE bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" mit unterschiedlich starker histologischer Ausprägung der Markatrophie

	partielle MA n=86	subtotale MA n=21	totale MA n=6
Entzündungsgrad nach TE VELDE			
- keine/gering ausgeprägt	82 %	57 %	67 %
- mittelgradig ausgeprägt	17 %	43 %	33 %
- stark ausgeprägt	1 %	0 %	0 %

In der oligosymptomatischen Gruppe fiel auf, daß die exsudative Stromareaktion bei subtotaler Markatrophie überdurchschnittlich häufig auftrat, während sich die verschiedenen Stromareaktionen bei partieller und totaler Markatrophie mit der nahezu gleichen Häufigkeit fanden. Auch die Entzündung - graduiert nach der TE VELDE-Klassifikation - war bei subtotaler Markatrophie am häufigsten mittelgradig ausgeprägt. Der Unterschied war innerhalb der mittelgradigen Ausprägung signifikant für die subtotale und totale gegenüber der partiellen Markatrophie.

TABELLE 23

Quantitative Veränderungen des Markgefäßsystems bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" mit unterschiedlich starker histologischer Ausprägung der Markatrophie

	partielle MA n=86		subtotale MA n=21		totale MA n=6	
Arterien/100 mm ² *	5,0	± 2,6	5,0	± 1,4	2,0	± 1,4
Arteriolen/100 mm ² *	23,0	± 2,6	25,0	± 5,2	14,0	± 5,2
Kapillaren/100 mm ² *	191,0	± 6,6	143,0	± 22,2	110,5	± 19,6
nichtendostale Sinus/100 mm ²	2.088,0	± 118,1	1.527,5	± 172,3	1.168,0	± 356,2

*)Medianwerte, Standardabweichung

TABELLE 24

Qualitative Veränderungen des Gefäßsystems bei klinischer Diagnose "oligo-symptomatische Markatrophie" mit unterschiedlich starker histologischer Ausprägung der Markatrophie

	partielle MA n=86	subtotale MA n=21	totale MA n=6
Arterien und Arteriolen			
- normal	74 %	77 %	75 %
- entzündlich verändert	18 %	18 %	0 %
- degenerativ verändert	8 %	5 %	25 %
- Nekrose	0 %	0 %	0 %
Kapillaren			
- normal	61 %	73 %	62 %
- Endothelverquellung	39 %	27 %	38 %
- Nekrose	0 %	0 %	0 %
- eosinophil-lymphzellige			
- Infiltrate	0 %	0 %	0 %
Marksinus			
- normal	75 %	77 %	75 %
- Endotheldissoziation	24 %	23 %	25 %
- Ektasie und Sklerose	1 %	0 %	0 %

Die Gefäßveränderungen wurden quantitativ und qualitativ erfaßt (Tab. 23 und Tab. 24). Quantitativ konnte ein deutlicher Rückgang der Anzahl der Kapillaren und Sinus bei ausgeprägter Atrophie des Knochenmarkes gefunden werden. Für die totale Markatrophie galt dies sogar für alle Gefäßstrukturen einschließlich Arterien und Arteriolen. Bei den qualitativen Veränderungen wurden dagegen kaum Abweichungen gefunden. Aus dem Rahmen fiel lediglich ein relativ hoher Anteil an degenerativ veränderten Arterien und Arteriolen mit 25 % bei totaler Markatrophie.

Beim Vergleich des Anteils der verschiedenen Knochenmarkstrukturen in den drei Untergruppen zeigte sich der definitionsgemäße Abfall der Hämatopoiese und Anstieg des Fettgewebes, je ausgeprägter die Atrophie war. Der Anteil an

Ödem lag bei unterschiedlichem Atrophiegrad in nahezu demselben Bereich. Hinsichtlich Plasmazellgehalt, Auftreten von Russell-Körperchen, Mastzellgehalt, Lymphozytose, Hämorrhagie und Siderinspeicherung im Knochenmark ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen feststellen.

3.2 Oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.) - klinische Merkmale

TABELLE 25

Peripheres Blutbild bei klinischer Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" mit unterschiedlich starker histologischer Ausprägung der Markatrophie

	partielle MA n=86	subtotale MA n=21	totale MA n=6
Hb (g/dl)*	12,0 ± 0,3	11,0 ± 0,6	10,0 ± 3,2
Leukozyten (x 1.000/mm ²)*	6,0 ± 0,6	5,0 ± 0,9	4,0 ± 1,7
Thrombozyten (x 1.000/mm ²)*	186,0 ± 10,1	166,5 ± 40,7	81,5 ± 51,7
Retikulozyten (%)*	10,0 ± 3,5	10,5 ± 3,8	8,0 ± 0,0

*) Medianwerte, Standardabweichung

Der absolute Wert für sämtliche korpuskulären Bestandteile - Leukozyten, Thrombozyten, Retikulozyten und Hämoglobin als Korrelat zu den Erythrozyten - sank, je ausgeprägter die Markatrophie im histologischen Bild war. Daneben wurden zahlreiche andere klinische Merkmale für die einzelnen Untergruppen basisstatistisch aufgeschlüsselt. Bei der Alters- und Geschlechtsverteilung waren die Schwankungsbreiten minimal. Je ausgeprägter die Markatrophie, desto seltener war die Erkrankung zum Biopsiezeitpunkt symptomlos. Häufigstes Erst-

symptom war die Anämie. Die Biopsie-Indikation ergab sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle aus Veränderungen im peripheren Blutbild. In allen drei Untergruppen waren die häufigsten Zweiterkrankungen solche aus dem immunologisch-rheumatischen Formenkreis, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ein Diabetes mellitus oder eine Leberzirrhose. Es wurde auch der Frage nachgegangen, ob - und wenn ja, welche - marktoxische Schädigung in der Anamnese der jeweiligen Patienten eruierbar war. Je ausgeprägter die Markatrophie, desto häufiger konnte zumindest der Verdacht auf einen ursächlichen Zusammenhang mit einer bestimmten toxischen Schädigung erhoben werden. In fast 50 % der Fälle mit totaler Markatrophie wurde chronischer Alkoholabusus als Mitverursacher der Erkrankung angeschuldigt. Radiologischer Skelettstatus und die Befunde einer ggf. vorausgegangenen Sternalpunktion zeigten keine Unterschiede bei unterschiedlicher Ausprägung der Markatrophie. Auch die angewendeten Therapieformen vor und nach Biopsie waren die gleichen, wobei bei totaler Markatrophie der Anteil bereits anbehandelter Patienten zum Biopsiezeitpunkt mit 38 % signifikant erhöht war im Vergleich zu 9 % bzw. 10 % bei partieller bzw. subtotaler Markatrophie.

3.3 Oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.) - Prognostische Kriterien

Zur Bestimmung von prognostischen Kriterien bei der oligosymptomatischen Markatrophie wurden die Überlebenszeiten der Patienten und somit die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit gegen die Ausprägung des jeweiligen Merkmals aufgetragen.

Für keines der untersuchten klinischen wie histologischen Merkmale ließ sich ein Einfluß auf die Prognose der O.M.A. statistisch sichern. Zwar ließ sich tendenziell feststellen, daß die atrophierende Reaktion als qualitatives Merkmal und eine ausgeprägte Entzündungsreaktion nach der TE VELDE-Klassifikation als quantitatives Merkmal der Stromareaktion Hinweise auf eine schlechtere Prognose sein könnten, Signifikanz wurde aber nicht erreicht. Auch eine Vermehrung der Plasmazellen korrelierte lediglich tendenziell mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit.

3.4 Oligosymptomatische Markatrophie (O.M.A.) - Zusammenfassung

Die Gruppe der oligosymptomatischen Markatrophie stellt sich ziemlich homogen dar. Bei unterschiedlicher Ausprägung der Markatrophie im histologischen Bild zeigten sich basisstatistisch nur geringe Unterschiede der einzelnen Untergruppen (Tab. 26). Prognostische Wertigkeit ließ sich für keines der untersuchten Merkmale statistisch sichern.

TABELLE 26

Übersicht über den Vergleich oligosymptomatischer Markatrophie (O.M.A.) mit unterschiedlich starker histologischer Ausprägung der Markatrophie

	partielle MA n = 86	subtotale MA n = 21	totale MA n = 6
Histologische Merkmale			
- Hämatopoiese	+	-	--
- Fettgewebe	-	+	+
- exsudative Stromareaktion	-	+	-
- Entzündungsgrad nach der TE VELDE-Klassifikation	-	+	+
- Quantitative Gefäßveränderungen	-	+	+
- Ödem		Ø	
- Häufigkeit der Stromareaktion		Ø	
- Qualitative Gefäßveränderungen		Ø	
- Quantitative Veränderungen bei Plasmazellen, Russell-Körperchen, Mastzellen, Lymphozyten, Hämorrhagie und Siderinspeicherung im Knochenmark		Ø	

(Fortsetzung siehe nächste Seite)

Fortsetzung Tabelle 26

	partielle MA n = 86	subtotale MA n = 21	totale MA n = 6
Klinische Merkmale			
- Werte des peripheren Blutbildes	+	-	-
- Alter	-	+	+
- Häufigkeit potentiell knochenmark- toxischer Schädigung	-	+	++
- Häufigkeit anbehandelter Fälle	-	-	+
- Häufigkeit von Erstsymptomen	-	+	++
- Art der Erstsymptome		Ø	
- Skelettstatus (radiologisch)		Ø	
- Häufigkeit von Zweiterkrankungen		Ø	
- Art der Zweiterkrankungen		Ø	
- Verdachtsdiagnose in der STP		Ø	
Prognose		O.M.A. n=113	
- atrophierende Stromareaktion		(-)	
- ausgeprägter Entzündungsgrad nach der TE VELDE-Klassifikation		(-)	
- vermehrter Plasmazellgehalt		(-)	
+, ++ = häufiger, stärker ausgeprägt, höher, besser			
-, -- = seltener, schwächer ausgeprägt, niedriger, schlechter			
Ø = keine Unterschiede, kein Einfluß			
(-) = tendenziell schlechter (ohne statistische Signifikanz)			

4. Panzytopenische Markatrophie leichter oder schwerer Ausprägung
(P.P.M.A.-L. bzw. P.P.M.A.-S.)

Die Gruppe der panzytopenischen Markatrophie wurde je nach Schwere der Panzytopenie in zwei Untergruppen eingeteilt: P.P.M.A.-L. und P.P.M.A.-S.. Neben der basisstatistischen Auswertung wurde auch nach prognostischen Kriterien der P.P.M.A. gesucht.

4.1 Vergleich panzytopenischer Markatrophie unterschiedlicher Ausprägung
(P.P.M.A.-L. / P.P.M.A.-S.) - histologische Merkmale

TABELLE 27

Entzündliche Reaktionsformen des Knochenmarks bei der Diagnose "panzytopenische Markatrophie" leichter und schwerer Ausprägung
(P.P.M.A.-S./P.P.M.A.-L.)

	P.P.M.A.-L. n=73	P.P.M.A.-S. N=54
Stromareaktion:		
- keine	4 %	15 %
- nekrotisierend	4 %	0 %
- atrophierend	60 %	54 %
- exsudativ	32 %	31 %

TABELLE 28

Entzündungsgrad des Knochenmarks nach TE VELDE bei der Diagnose "panzytopenische Markatrophie" leichter und schwerer Ausprägung
(P.P.M.A.-L./P.P.M.A.-S.)

	P.P.M.A.-L. n=73	P.P.M.A.-S. n=54
Entzündungsgrad nach TE VELDE		
- keine/gering ausgeprägt	29 %	32 %
- mittelgradig ausgeprägt	48 %	28 %
- stark ausgeprägt	23 %	40 %

In der Untergruppe "S" wiesen 15 % der Fälle keine Stromareaktion auf, in der Untergruppe "L" lag dieser Anteil bei nur 4 %. Der Anteil von Fällen mit exsudativer Reaktion war in beiden Untergruppen nahezu identisch. Am häufigsten fand sich in beiden Untergruppen eine atrophierende Stromareaktion, die nekrotisierende war äußerst selten.

Anders lagen die Werte beim Entzündungsgrad. Der Anteil geringer Entzündung war in beiden Untergruppen nahezu identisch. In fast der Hälfte der leichten Fälle fand sich eine mittelgradige Entzündung, bei den schweren Fällen lag der Schwerpunkt bei starker Entzündung nach der TE VELDE-Klassifikation.

Der Anteil verschiedener Knochenmarkstrukturen wies bei panzytopenischen Markatrophien unterschiedlicher Ausprägung keine wesentlichen Abweichungen auf. Bereits in der Untergruppe "L" war das Verhältnis von Hämatopoiese und Fettgewebe massiv zugunsten des letzteren verschoben. Die Auszählung der Gefäße ergab unabhängig vom klinischen Ausprägungsgrad in ähnlichem Ausmaß reduzierte Werte. Auch bei zahlreichen anderen histologischen Kriterien wie qualitative Veränderungen des Gefäßsystems, Plasmazellgehalt, Markzellgehalt, Auftreten von Russell-Körperchen, Lymphzellinfiltration, Hämorrhagie oder Side-rinspeicherung im Knochenmark zeigte eine Gegenüberstellung der Markatrophien mit unterschiedlicher Ausprägung der Panzytopenie keine relevanten Unterschiede.

4.2 Vergleich panzytopenischer Markatrophien unterschiedlicher Ausprägung
(P.P.M.A.-L. / P.P.M.A.-S.) - klinische Merkmale

TABELLE 29

Alters- und Geschlechtsverteilung bei der Diagnose "panzytopenische Markatrophie" leichter und schwerer Ausprägung (P.P.M.A.-L./P.P.M.A.-S.)

	P.P.M.A.-L. n=73	P.P.M.A.-S. n=54
Geschlecht		
- Männer	51 %	43 %
- Frauen	49 %	57 %
Alter (Jahre)*	40,0 ± 4,6	32,5 ± 5,5

*) Medianwerte, Standardabweichung

Bei der Geschlechtsverteilung fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den panzytopenischen Markatrophien unterschiedlicher Ausprägung. In der Untergruppe "L" überwogen geringfügig die Männer, in der Untergruppe "S" die Frauen. Das Alter der Patienten lag im Median mit 32,5 Jahren gegenüber 40,0 Jahren in der Untergruppe "S" deutlich niedriger.

Bei der Auswertung zahlreicher weiterer klinischer Parameter fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen P.P.M.A.-L. und P.P.M.A.-S.. Die häufigsten Symptome waren jeweils Anämie und Blutung, die Biopsie-Indikation ergab sich zumeist aus dem peripheren Blutbild. In 58 % bzw. 69 % war die P.P.M.A. alleinige Erkrankung. In den übrigen Fällen waren in der Untergruppe "L" die häufigsten Zweiterkrankungen chronischer Alkoholismus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Leberzirrhose, in der Untergruppe "S" Diabetes mellitus und Virus-Hepatitis. Der Verdacht auf eine potentiell knochenmarktoxische Schädigung wurde in 38 % bzw. 32 % der Fälle geäußert. In

knapp 1/3 der Fälle in beiden Unterguppen fand sich die Diagnose einer Markatrophie bereits in einer zuvor durchgeführten Sternalpunktion. Der radiologische Skelettstatus war in den allermeisten Fällen normal. Auch in der Häufigkeit anbehandelter Fälle und den Therapieformen nach Biopsie zeigten die panzytopenischen Markatrophien unterschiedlicher Ausprägung keine Abweichungen.

4.3 Panzytopenische Markatrophie (P.P.M.A.) - prognostische Kriterien

Die Überlebenswahrscheinlichkeit der Fälle mit der Diagnose "panzytopenische Markatrophie" wurde in Abhängigkeit von zahlreichen histologischen wie klinischen Kriterien untersucht.

Abbildung 10 zeigt den Zusammenhang zwischen Kapillarzustand und Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit der Diagnose "panzytopenische Markatrophie". Auch wenn es auf den ersten Blick scheint, als ob der Zustand der Kapillargefäße als wesentliche Komponente des sogenannten "microenvironment" von signifikantem Einfluß auf die Prognose war, erreichten weder der BRESLOW-Test für Kurzzeitbeobachtungen noch der MANTEL-COX-Test für Langzeitbeobachtungen statistische Aussagekraft. Somit können qualitative Gefäßveränderungen nur als Hinweis auf eine möglicherweise schlechtere Prognose gewertet werden. Die Fälle mit Kapillarnekrosen zeigten zwar einen markanten Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit, auf Grund der geringen Fallzahl ist die statistische Aussagekraft jedoch nur beschränkt. Ohne Bedeutung für die Prognose der panzytopenischen Markatrophie waren quantitative Gefäßveränderungen.

Im Gegensatz zu Patienten mit oligosymptomatischer Markatrophie waren bei der panzytopenischen Markatrophie deutliche Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen Fällen mit normalem bzw. vermehrtem Plasmazellgehalt festzustellen (Abb. 11). BRESLOW- und MANTEL-COX-Test erreichten statistische Aussagekraft, so daß ein vermehrter Plasmazellgehalt im Knochenmark als prognostisch ungünstiger Faktor für eine panzytopenische Markatrophie zu werten ist.

Die gleiche Aussage kann für Fälle getroffen werden, bei denen im Knochenmarkpräparat Russell-Körperchen auftreten. Die etwa 20 % der Patienten mit P.P.M.A., bei denen Russell-Körperchen im vorliegenden Präparat nachgewiesen worden waren, wiesen signifikant kürzere Überlebenszeiten auf (Abb. 12).

Abbildung 13 zeigt die Zusammenhänge zwischen der Prognose der panzytopenischen Markatrophie und dem Verdacht auf Vorliegen einer potentiell knochenmarktoxischen Schädigung. Die idiopathischen Fälle wiesen dabei - vor allem auf lange Sicht - eine deutlich niedrigere Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Bei unterschiedlichem Ausprägungsgrad der Panzytopenie war auch die Überlebenswahrscheinlichkeit unterschiedlich. Die schwereren Fälle (P.P.M.A.-S.) hatten eine signifikant schlechtere Prognose (Abb. 14). Dies galt sowohl für Kurzzeitbeobachtungen als auch auf lange Sicht, die Werte beider statistischer Testverfahren waren hochsignifikant.

Für zahlreiche andere Kriterien, wie etwa histologischer Ausprägungsgrad, Fettgewebsanteil, Art der Stromareaktion, Entzündungsgrad nach der TE VELDE-Klassifikation, Mastzellgehalt, Lymphozytose oder Therapieverfahren nach der Biopsie war keine prognostische Aussagekraft nachweisbar.

4.4 Panzytopenische Markatrophie (P.P.M.A.) - Zusammenfassung

Auch die Gruppe der panzytopenischen Markatrophie stellt sich ziemlich homogen dar. Bei unterschiedlicher Ausprägung der Panzytopenie fanden sich basisstatistisch bei histologischen wie klinischen Merkmalen nur geringe Unterschiede zwischen den Untergruppen. Prognostische Wertigkeit im Sinne einer Verminderung der Überlebenswahrscheinlichkeit konnte nachgewiesen werden für einen vermehrten Plasmazellgehalt, das Auftreten von Russell-Körperchen, eine idiopathische Genese und eine schwerere Ausprägung der Panzytopenie. Nur tendenzielle Hinweise ohne statistische Aussagekraft fanden sich für qualitative Gefäßveränderungen.

Abbildung 10: Prognose der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.)
in Abhängigkeit von qualitativen Gefäßveränderungen
in der Histobiopsie

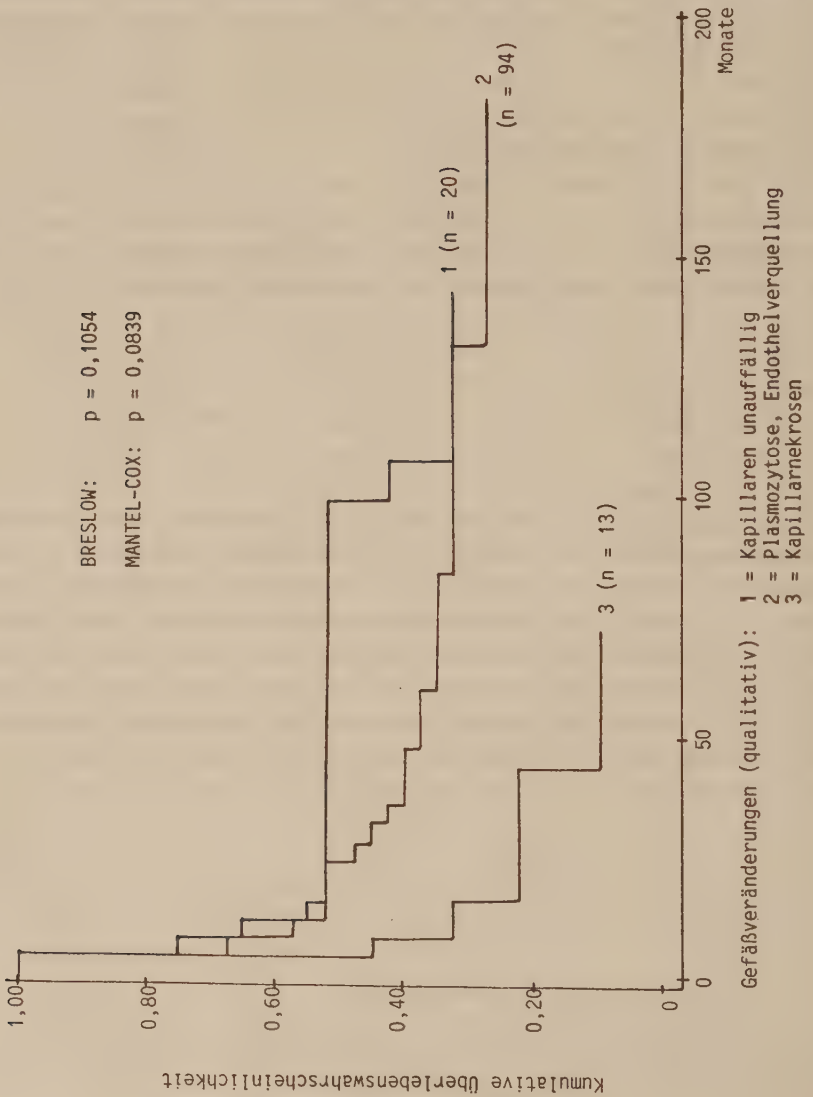


Abbildung 11: Prognose der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.)
in Abhängigkeit vom Plasmazellgehalt in der Histobiopsie

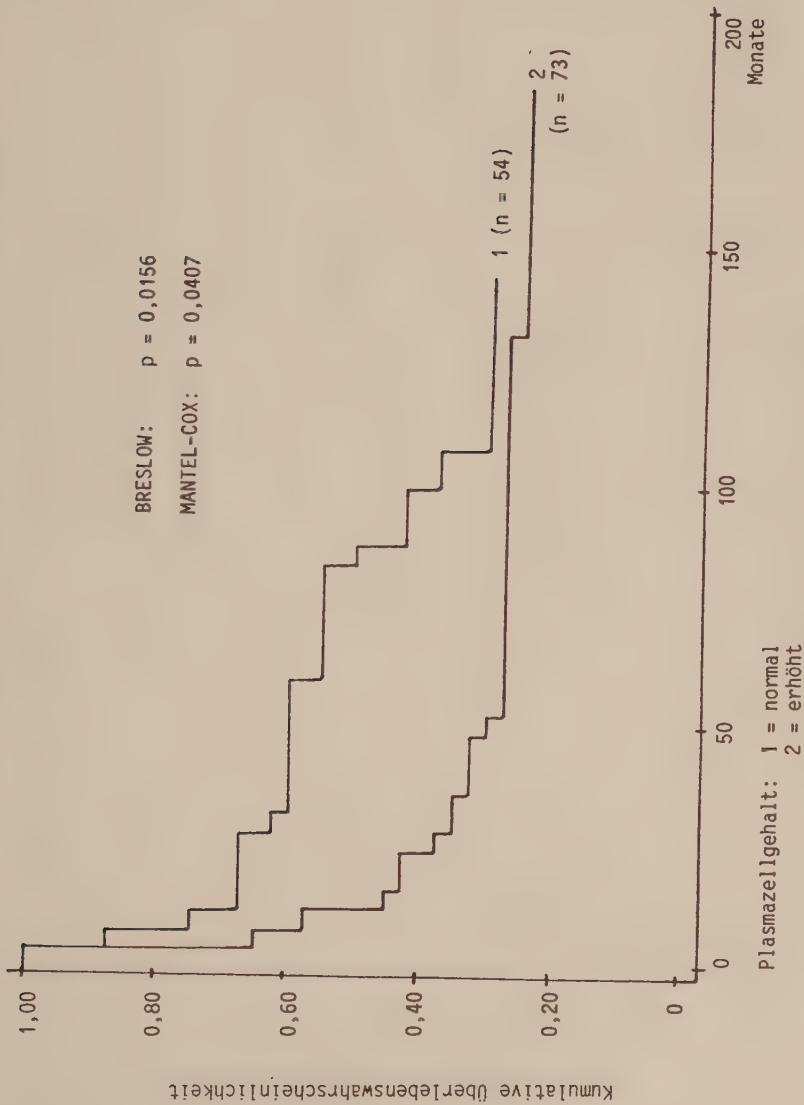


Abbildung 12: Prognose der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.)
in Abhängigkeit vom Auftreten von RUSSELL-Körperchen
in der Histobiopsie

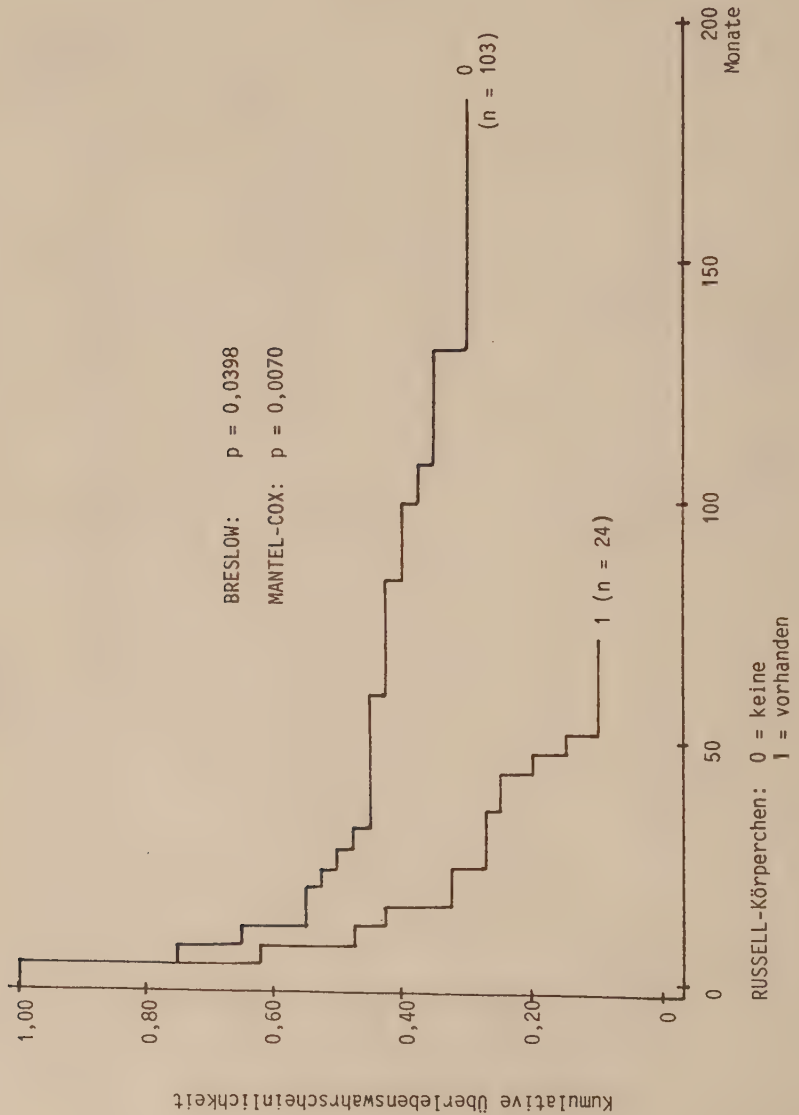


Abbildung 13: Prognose der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.) in Abhängigkeit vom V.a. Vorliegen einer potentiell marktoxischen Schädigung

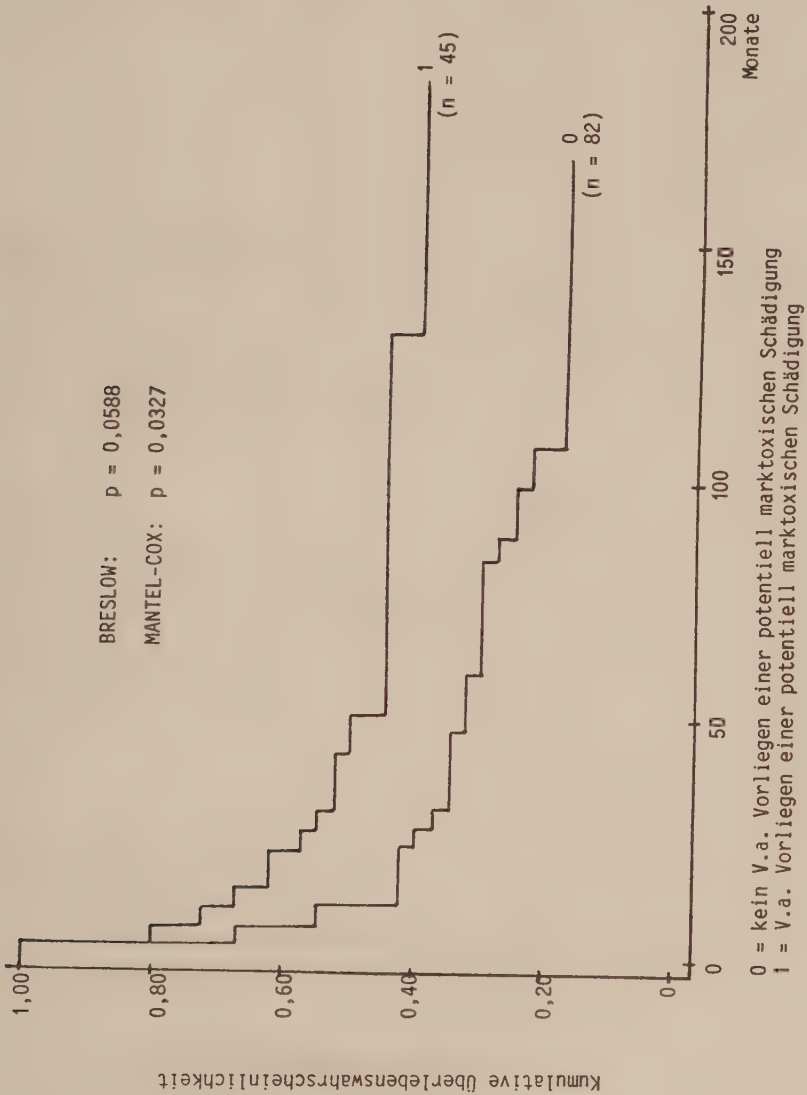


Abbildung 14: Prognose der Panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.)
in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Panzytopenie

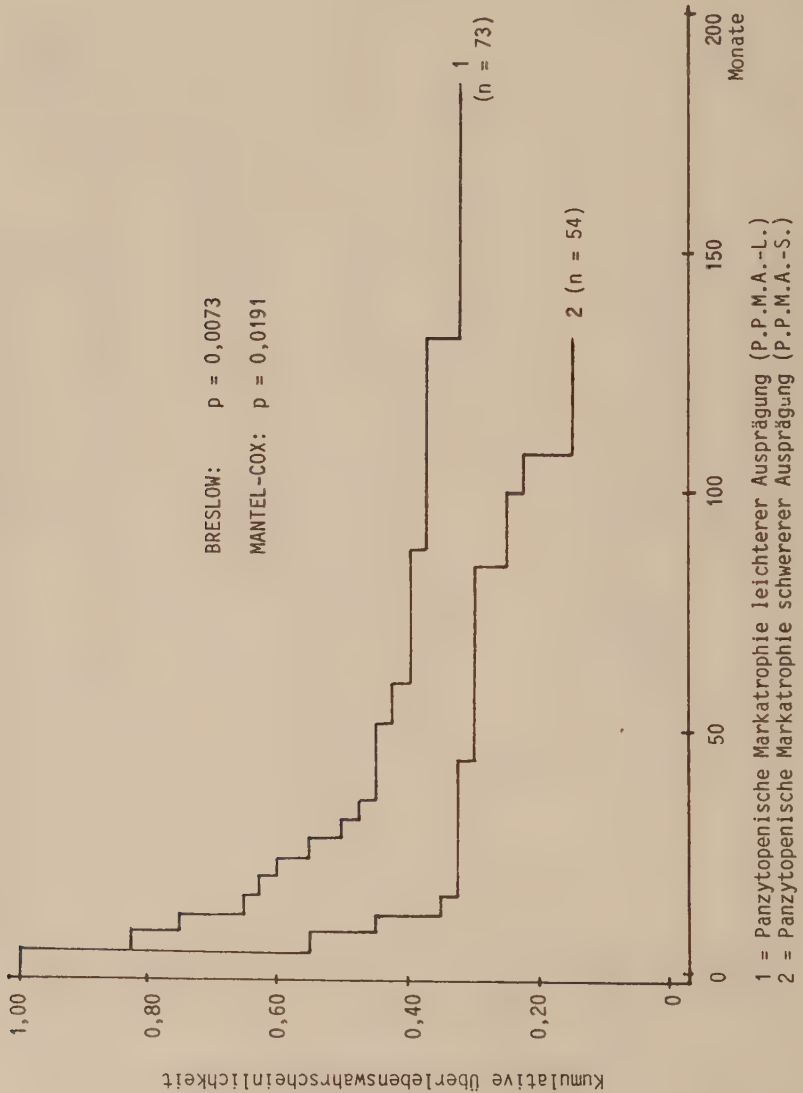


TABELLE 30

Übersicht über den Vergleich panzytopenischer Markatrophie (P.P.M.A.) mit unterschiedlich starker Ausprägung der Panzytopenie (P.P.M.A.-L. bzw. P.P.M.A.-S.)

	P.P.M.A.-L. n=73	P.P.M.A.-S. n=54
Histologische Merkmale		
- Häufigkeit der Stromareaktion	+	-
- Entzündungsgrad nach der TE VELDE-Klassifikation	-	+
- Anteil der Knochenmarkstrukturen	Ø	
- Quantitative Gefäßveränderungen	Ø	
- Qualitative Gefäßveränderungen	Ø	
- Quantitative Veränderungen bei Plasmazellen, Russell-Körperchen, Mastzellen, Lymphozyten, Hämorrhagie und Siderinspeicherung im Knochenmark	Ø	
Klinische Merkmale		
- Alter	+	-
- Geschlechtsverteilung	Ø	
- Häufigkeit und Art der Erstsymptome	Ø	
- Häufigkeit potentiell knochenmarktoxischer Schädigung	Ø	
- Verdachtsdiagnose in der STP	Ø	
- Skelettstatus (radiologisch)	Ø	
- Häufigkeit unbehandelter Fälle	Ø	
Prognose:		
	P.P.M.A. n=127	
- vermehrter Plasmazellgehalt	-	
- Auftreten von Russell-Körperchen	-	
- idiopathische Genese	-	
- stärkere Ausprägung der Panzytopenie (P.P.M.A.-S.)	-	
- Ausgeprägtere qualitative Gefäßveränderungen	(-)	

Fortsetzung TABELLE 30

- Quantitative Gefäßveränderungen	Ø
- Anteil der Knochenmarkstrukturen	Ø
- Häufigkeit/Art der Stromareaktion	Ø
- Entzündungsgrad nach der TE VELDE-Klassifikation	Ø
- Mastzellgehalt	Ø
- Lymphozytose	Ø

+ = häufiger, stärker ausgeprägt, höher, besser
- = seltener, schwächer ausgeprägt, niedriger, schlechter
Ø = keine Unterschiede, kein Einfluß
(-) = tendenziell schlechter (ohne statistische Signifikanz!)

E DISKUSSION

Die Aplastische Anämie ist eine relativ seltene Erkrankung mit einer zumeist schlechten Prognose (22, 37, 57). Nach der heute allgemein anerkannten Definition handelt es sich um eine erworbene Störung der Hämatopoiese, charakterisiert durch eine Panzytopenie im peripheren Blutbild einerseits und einen Schwund der blutbildenden Strukturen im Knochenmark andererseits, wobei diese zumindest teilweise durch Fettmark ersetzt wurden (17, 31, 43).

Auf Grund der schlechten Prognose der Aplastischen Anämie wurde immer wieder der Versuch unternommen, durch Erforschung der Pathogenese und Ätiologie der Erkrankung das therapeutische Vorgehen entsprechend zu modifizieren und wirksamer zu gestalten - bisher ohne durchgreifenden Erfolg. Deshalb stehen nach wie vor prognostische Kriterien im Mittelpunkt des Interesses. Dabei wurde die Bedeutung der Blutbefunde vielfach untersucht. Bei der Frage der prognostischen Bedeutung histologischer Veränderungen lag das Hauptaugenmerk der bisherigen Untersuchungen vor allem beim Anteil der Resthämatopoiese sowie dem Ausmaß entzündlicher Veränderungen im Knochenmark.

Eine histologische Markatrophie ohne eine begleitende Zytopenie im peripheren Blutbild ist häufig anzutreffen. Auch beim Krankheitsbild der Aplastischen Anämie gibt es unterschiedliche Grade der histologischen Markatrophie. Ziel dieser Untersuchung war es daher, vor allem die selbständige prognostische Bedeutung des histologischen Hauptkriteriums der Aplastischen Anämie, der Markatrophie, zu überprüfen.

MEUSERS et al. und SCOTT et al. postulierten für die Prognose des Aplastischen Syndroms eine zentrale prognostische Bedeutung des Ausprägungsgrades der histologischen Markatrophie, sie hatten eine Korrelation der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Aplastischer Anämie mit dem Grad der Resthämatopoiese im histologischen Befund festgestellt (34, 50). Die vorliegenden Ergebnisse konnten diese These für die Aplastische Anämie nicht bestätigen. Für die Gesamtheit der Markatrophien ohne Berücksichtigung des peripheren Blutbildes fand sich zwar eine signifikant schlechtere Prognose der totalen und subtotalen gegenüber der partiellen Markatrophie. Bei Berücksichtigung der Klinik, d.h. bei vorheriger Differenzierung in oligosymptomatische bzw. panzytopenische Markatrophie unterschiedlicher histologischer Ausprägung (O.M.A./P.P.M.A.) zeigte sich eine signifikant bessere Prognose der oligo-

symptomatischen gegenüber der panzytopenischen Markatrophie unabhängig vom histologischen Ausprägungsgrad. Selbst eine oligosymptomatische Markatrophie mit totaler histologischer Markatrophie war prognostisch günstiger als eine panzytopenische Markatrophie mit nur partieller histologischer Markatrophie. Dabei wiesen nur 13 % der P.P.M.A. eine partielle Markatrophie auf und nur 7 % der O.M.A. eine totale Markatrophie. Die Korrelation der Häufigkeit partieller, subtotaler bzw. totaler Markatrophie in der Histobiopsie mit der Diagnose "Panzytopenische Markatrophie" bzw. "Oligosymptomatische Markatrophie" zeigt, daß die vorliegenden Biopsien nicht zu klein waren, sondern in ausreichendem Maß den Gesamtstatus der Hämatopoiese widerspiegeln. Daher müssen diese Ergebnisse als Hinweise darauf gewertet werden, daß der Ausprägungsgrad der Markatrophie in seiner Bedeutung für die Prognose der Aplastischen Anämie den Werten des peripheren Blutbildes unterlegen ist. Die prognostische Bedeutung der peripheren Zytopenie für den Verlauf der Aplastischen Anämie war bereits in früheren Untersuchungen von SLEIJFER et al. behauptet worden (52).

TE VELDE und HAAK schrieben dem Anteil entzündlicher Markareale eine entscheidende Bedeutung für die Prognose der Aplastischen Anämie zu und belegten dies in einer Untersuchung an 36 unbehandelten Patienten (59). Für die 127 Fälle mit panzytopenischer Markatrophie der vorliegenden Studie konnten derartige Zusammenhänge in dieser globalen Form nicht statistisch gesichert werden. Der Anteil entzündlich veränderter Markareale korrelierte in keiner Weise mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Für die 113 Fälle mit oligosymptomatischer Markatrophie fanden sich zwar tendenzielle Anhaltspunkte für einen ungünstigen Einfluß der Entzündung auf den weiteren Verlauf des Krankheitsbildes - je ausgeprägter die Entzündung, desto schlechter die Prognose -, Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht. Der Gefahr subjektiver Fehler wurde durch die unabhängige Zweidurchsicht sämtlicher Präparate vor der ersten statistischen Auswertung des Materials durch einen erfahrenen Mitarbeiter des Instituts begegnet.

Die entzündlichen Veränderungen des Knochenmarks wurden daraufhin weiter aufgeschlüsselt. Für Mastzellgehalt und Lymphozytose, die von FRISCH und LEWIS bzw. von SAVAGE et al. als prognostisch ungünstige Faktoren der Aplastischen Anämie eingestuft worden waren (27, 48), konnte keine signifikante Korrelation zwischen unterschiedlicher Ausprägung und jeweiligem Überlebenszeitraum nachgewiesen werden. Signifikant schlechter war im vorliegenden Patientengut mit panzytopenischer Markatrophie die Prognose bei ausgeprägterer Plasmozytose und

vermehrten Russell-Körperchen. Bei den Fällen mit oligosymptomatischer Markatrophie fanden sich derartige Zusammenhänge nur tendenziell, statistische Signifikanz wurde hier nicht erreicht. Dieses Ergebnis sollte zunächst nur als empirisch belegte Tatsache gewertet werden, inwieweit Zusammenhänge mit einer möglichen Autoimmunogenese bestehen und damit die ungünstige prognostische Bedeutung der Plasmozytose und des Auftretens von Russell-Körperchen erklären, müßten entsprechende weitere Untersuchungen zeigen.

Auf der Suche nach weiteren prognostischen Kriterien für die Aplastische Anämie wurden auch quantitative und qualitative Gefäßveränderungen als Korrelat des sogenannten "microenvironment" untersucht. Im Gegensatz zu Untersuchungen von DEMMLER et al. (23) konnten keine signifikanten Zusammenhänge nachgewiesen werden.

Aus klinischer Sicht wiesen im untersuchten Patientengut idiopathische Fälle der Aplastischen Anämie eine ungünstigere Prognose auf. Ob dabei der Möglichkeit des Absetzens der vermuteten Noxe bei den nicht-idiopathischen Fällen eine entscheidende Bedeutung als unterstützende Therapiemaßnahme zukommt, läßt sich so jedoch nicht entscheiden.

Auch die stärkere Panzytopenie bei den schwereren Fällen der panzytopenischen Markatrophie (P.P.M.A.-S.) korrelierte signifikant mit einer schlechteren Prognose. Dies unterstreicht erneut die Bedeutung des peripheren Blutbildes für den weiteren Verlauf der Aplastischen Anämie. Während es zur Etablierung der Diagnose allein zu wenig aussagekräftig ist, da es von zu vielen Poolgrößen und Sequestrationen beeinflusst wird, korreliert bei histologisch gesicherter Diagnose einer panzytopenischen Markatrophie im Gegensatz zum Grad der Markatrophie der Grad der Panzytopenie signifikant mit der Überlebenswahrscheinlichkeit. Ähnliche Aussagen wurden bereits von SLEIJFER et al. in früheren Untersuchungen postuliert (52).

Inwieweit die Diagnose einer oligosymptomatischen Markatrophie als mögliche Vorstufe einer panzytopenischen Markatrophie Jahre später anzusehen ist, muß nach den vorliegenden Untersuchungen offen bleiben. Hierzu wären entsprechende Langzeituntersuchungen mit der Beurteilung mehrerer Verlaufsbiopsien wünschenswert. Da im vorliegenden Patientengut das Durchschnittsalter bei den Fällen mit oligosymptomatischer Markatrophie jedoch deutlich höher lag als bei den Fällen mit panzytopenischer Markatrophie, ist ein derartiger Verlauf wohl eher als unwahrscheinlich zu betrachten. Vielmehr scheint es sich um zwei verschiedene, voneinander unabhängige Krankheitsbilder mit unterschiedlicher

Prognose zu handeln. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie sollte der histologische Befund einer Markatrophie stets in Zusammenhang mit dem klinischen Bild beurteilt werden. Eine oligosymptomatische Markatrophie ohne begleitende periphere Zytopenie ist als ein Krankheitsbild zu werten, das - unbbeeinflusst von der Ausprägung der histologischen Markatrophie - eine günstige Prognose aufweist und daher möglicherweise sogar ohne eigenen Krankheitswert zu sehen ist. Sie sollte jedoch Anlaß sein, in kürzeren Abständen klinische Kontrolluntersuchungen durchzuführen, um entsprechende Entwicklungen im peripheren Blutbild, vor allem das Auftreten von Zytopenien, rechtzeitig zu erkennen, da eine panzytopenische Markatrophie wiederum auch bei nur geringer histologischer Ausprägung der Markatrophie eine durchwegs schlechte Prognose aufweist. Damit ist der histologische Befund der Markatrophie in erster Linie als wichtiges Kriterium bei der Diagnosestellung der Aplastischen Anämie zu sehen. Als einziges histologisches Kriterium mit selbständigem Aussagewert für die Prognose einer panzytopenischen Markatrophie ist die interstitielle Vermehrung von Plasmazellen und das Vorkommen von Russell-Körperchen zu nennen. Unter den klinischen Merkmalen besitzt der Schweregrad der Panzytopenie prognostische Aussagekraft.

F ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Studien war es, die Bedeutung des bioptischen Knochenmarksbefundes "Markatrophie" im Rahmen des Krankheitsbildes der Aplastischen Anämie zu untersuchen und die in diesem Zusammenhang auftretenden Veränderungen der Blutzellwerte und des Knochenmarkgewebes auf ihre krankheitstypische und prognostische Bedeutung zu überprüfen.

Hierzu wurden 127 Erstbiopsien von Patienten mit Aplastischer Anämie und 113 Fälle mit der Diagnose "oligosymptomatische Markatrophie" ausgewertet. Die histologische Aufbereitung des Materials erfolgte an Hand von Semidünnschnittpräparaten nach Methylacrylateinbettung, die klinischen Daten wurden nach persönlicher Einsichtnahme in die Krankenakten bzw. in die abschließenden Arztbriefe gesammelt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Datensichtstation und variablen, für medizinisch-statistische Zwecke entwickelten BMDP-Programmen.

Im histologischen Vergleich der oligosymptomatischen und panzytopenischen Markatrophie fanden sich bei letzterer ausgeprägtere qualitative Gefäßveränderungen, stärkere quantitative Veränderungen bei Plasmazellen, Russell-Körperchen, Mastzellen, Lymphozyten, Hämorrhagie und der Siderinspeicherung im Knochenmark sowie eine ausgeprägtere Entzündung im Knochenmark nach der TE VELDE-Klassifikation. Im klinischen Vergleich fand sich bei der oligosymptomatischen Markatrophie ein deutlich höheres Durchschnittsalter. Außerdem war die panzytopenische Markatrophie häufiger alleinige Erkrankung der Patienten, während sich bei Fällen mit oligosymptomatischer Markatrophie meist eine Reihe von Zweiterkrankungen fand.

Die panzytopenische Markatrophie wurde je nach klinischem Ausprägungsgrad in eine leichtere und eine schwerere Form unterteilt (P.P.M.A.-L./P.P.M.A.-S.). Dabei zeigten die schwereren Fälle eine ausgeprägtere Entzündung nach der TE VELDE-Klassifikation sowie ein niedrigeres Durchschnittsalter, ansonsten fanden sich sowohl im histologischen als auch im klinischen Vergleich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Hinsichtlich der Prognose wies die panzytopenische Markatrophie im direkten Vergleich mit der oligosymptomatischen Markatrophie eine signifikant schlechtere Prognose auf. Für die oligosymptomatische Markatrophie konnten keine prognostischen Kriterien mit statistischer Signifikanz nachgewiesen wer-

den. Hier zeigten sich lediglich tendenzielle Hinweise auf einen ungünstigeren Verlauf bei Vorliegen einer atrophierenden Stromareaktion, bei ausgeprägterer Entzündung nach der TE VELDE-Klassifikation sowie bei einem vermehrten Plasmazellgehalt. Die panzytopenische Markatrophie weist eine signifikant schlechtere Prognose bei vermehrtem Plasmazellgehalt, bei Auftreten von Russell-Körperchen im Knochenmarksbefund sowie bei einer stärkeren Ausprägung der Panzytopenie im peripheren Blutbild und bei idiopathischer Genese auf. Tendenzielle Hinweise für einen ungünstigeren Einfluß auf den weiteren Verlauf fanden sich für ausgeprägtere qualitative Gefäßveränderungen. Sowohl für die oligosymptomatische als auch die panzytopenische Markatrophie konnten keine signifikanten Unterschiede in der Prognose in Abhängigkeit vom histologischen Ausprägungsgrad der Markatrophie nachgewiesen werden.

G LITERATURVERZEICHNIS

1. Adamson J.W.: Pharmacological stimulation of marrow function. Clin Haematol, vol. 7, 555-569 (1978)
2. Apfelbaum F.R., Fefer A., Cheever M.A., Sanders J.E., Singer J.W., Adamson J.W., Mickelson E.M., Hansen J.A., Greenberg P.D., Thomas E.D.: Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. Blood, vol. 55, 6 (1980)
3. Bacigalupo A., Frassoni F., Van Lint M.T.: Acyclovir for the treatment of severe aplastic anemia. N Engl J Med. 310, 1606-1607 (1984)
4. Bacigalupo A., Podesta M., Frassoni F., Piaggio G., Raffo M.R., Repetto M., Van Lint M.T., Marmont A.: T-Derived colony-inhibiting activity (Td/CIA) in aplastic anemia (SAA) and in normal donors. In: Young N.S. et. al. (eds): Aplastic anemia, stem cell biology and advances in treatment. Alan R. Liss. New York, 257-270 (1984)
5. Bacigalupo A., Podesta M., Van Lint M.T., Vimercati R., Cerri R., Rossi E., Rizzo M., Carella A., Santini G., Damasio E., Giordano D., Marmont A.: Severe aplastic anemia: correlation of in vitro tests with clinical response to immunosuppression in 20 patients. Brit J Haematol 47, 423-433
6. Bagby G.C., Goodnight S., Mooney W.M., Richert-Boe K.: Prednisone-responsive aplastic anemia: a mechanism of glucocorticoid action. Blood, vol. 54, 2 (1979)
7. Ballard H.S.: Alcohol-associated pancytopenia with hypocellular bone marrow. Am J Clin Path, vol. 73, 6 (1980)

8. BMDP-79, Biomedical Computer Programs, P-Series. Editors: Dixon W.J., Brown M.P. System, Program and Statistical Development: Engelmann L., Frane J.W., Jennrich R.I., University of California Press, Berkeley-Los Angeles-London (1979)
9. Breslow N.: A generalized Kruskal-Wallis test for comparing samples subject to unequal patterns for censorship. *Biometrika* 57, 579 (1970)
10. Burkhardt R.: Die Histomorphologie der Knochenmarkinsuffizienz. In: Stich W., Ruhenstroth-Bauer G.: Knochenmark-Insuffizienz. Hämatologie und Bluttransfusion, Bd. 16, 112-134, Lehmanns, München (1975)
11. Burkhardt R.: Die Myelotomie. Eine neue Methode zur routinemäßig kombinierten zytologisch-histologischen Knochenmarksbiopsie. *Blut* II, 267 (1956)
12. Burkhardt R.: Ein neues Verfahren zur histologischen Präparation von Biopsien aus Knochenmark und Knochen. *Blut* XIV, 30 (1966)
13. Burkhardt R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1970)
14. Burkhardt R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histobiopsie von Knochenmark und Knochen. *Klin. Wschr.* 44, 326 (1966)
15. Camitta B., O'Reilly R.J., Sensenbrenner L., Rappaport J., Champlin R., Doney K., August C., Hoffmann R.G., Kirkpatrick D., Stuart R., Santos G., Parkman R., Gale R.D., Storb R., Nathan D.: Antithoracic duct lymphocyte globulin therapy of severe aplastic anemia. *Blood*, vol. 62, 883 (1983)
16. Camitta B.M., Rappaport J.M., Parkman R., Nathan D.G.: Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. *Blood* 45, 366 (1975)

17. Camitta B.M., Storb R., Thomas E.D.: Aplastic anemia. Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *N Engl J Med* 306, 645-712 (1982)
18. Camitta B.M., Thomas E.D., Nathan D.G., Gale R.P., Kopecky K.J., Rapperport J.M., Santos G., Gordon-Smith E.C., Storb R.: A prospective study of androgens and bone marrow transplantation for treatment of severe aplastic anemia. *Blood*, vol. 53, 3 (1979)
19. Champlin R., Gale R.P.: Anti-thymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. *N Engl J Med*, vol. 308 113 (1983)
20. Champlin R.E., Ho W.G., Feig S.A., Winston D.J., Lenarsky C., Gale R.P.: Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial. *Blood* vol. 66, 1 (1985)
21. Chauffard M.: Un cas d'anaemie pernicieuse aplastique: *Bull Soc Med Hop Paris* 21, 313-315 (1904)
22. Corrigan G.: An autopsy study of aplastic anemia. *Am J Clin Path*, vol. 62, 4 (1974)
23. Demmler K., Burkhardt R.: Relations between fatty tissue, cancellous bone and vascular pattern of the iliac bone in aplastic anemia. *Bibl haemat.*, No. 45, 109-117, Karger, Basel (1978)
24. Doney K., Martin P., Storb R., Whitehead J., Smith A., Hansen J.A., Appelbaum F., Buckner C.D., Thomas E.D.: A randomized trial of antihuman T-cell antibodies as immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Exp. Hematol.* 13, 520-524 (1985)
25. Fischer R., Fohlmeister I.: Pathologie der Panmyelophthise. *Ver Dtsch Ges Path* 67, 283-306 (1983)

26. Frickhofen N., Heit W., Raghavachar A., Porzsozt F., Heimpel H.:
Treatment of aplastic anemia with cyclosporin A, prednisone and
antithymocyte globulin (eingereicht zur Publikation)
27. Frisch B., Lewis S.K.: The bone marrow in aplastic anemia: diagnostic
and prognostic features. Jour Clin Path 27, 231 (1974)
28. Gascon P., Zoumbos N.C., Scala G., Djeu J.Y., Moore J.G., Young N.S.:
Lymphokine abnormalities in aplastic anemia: implications for the
mechanism of action of antithymocyte globulin. Blood, vol. 65, 2 (1985)
29. Gugliemo P., Giustolisi R., Cacciola E., Milone G.: Immunomodulating
treatment in patients with aplastic anemia. N Engl J Med, 308,
1362-1363 (1983)
30. Haug H.: Die Treffermethode: Ein Verfahren zur quantitativen Analyse im
histologischen Schnitt. Z. Anat. Entw. 118, 302 (1955)
31. Heimpel H., Kubanek B.: Pathophysiology of aplastic anemia. Brit J
Haematol 31, 57-68 (1975)
32. Heimpel H.: Die Panmyelopathie und andere Formen der Panzytopenie. In:
Handbuch der Inneren Medizin, Bd. II/4, 5. Aufl., Springer (1971)
33. Hellriegel K.P., Züger M., Gross. R.: Prognosis in acquired aplastic
anemia. An approach in the selection of patients for allogeneic bone
marrow transplantation. Blut 34, 11 - 18 (1977)
34. Hennig A.: Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper.
Mikroskopie 11, 1 (1956)
35. Hennig A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung
in der Mikroskopie. Zeiss-Werkzeitschrift 30, 3 (1958)
36. Integrations- und Korngrößenplatten für Revolverokular und Projektions-
scheiben. Bestimmung von Längen, Oberflächen und Volumina. Zeiss Werk-
zeitschrift G 41-260-d

37. International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (1985)
38. Jamshidi K., Swaim W.R.: Bone marrow biopsy with unaltered architecture - a new biopsy device. J Lab Clin Med 77, 335-342 (1971)
39. Lewis S.M.: Course and prognosis in aplastic anemia. Brit Med J 1, 1027 (1965)
40. Lohrmann H.P., Niethammer D., Kern P., Heimpel H.: Identification of high-risk patients with aplastic anemia in selection for allogeneic bone marrow transplantation. Lancet 2, 647 (1976)
41. Lynch R.E., Williams D.M., Reading J.C., Cartwright G.E.: The prognosis in aplastic anemia. Blood, vol. 45, 517-528 (1975)
42. Mantel N.: Evaluation of survival data and two new rank or statistic arising in its consideration. Cancer Chemotherapy Reports, vol 50, 3 163-170 (1966)
43. Meusers P., Burkhardt R., König E., Brittinger G.: Knochenmarks-histopathologie: Bedeutender prognostischer Faktor beim aplastischen Syndrom Med Klin 72, Nr. 23, 1038-1042 (1977)
44. Najean Y. et al: Evolution et prognosis des pancytopenies idiopathiques. Nouv Rv franc Hemat. 5, 639 (1965)
45. Ramsy N.K.C., Kim T.H., McGlave P., Goldman A., Nesbit M.E., Krivit W., Woods W.G., Kersey J.H.: Total lymphoid irradiation and cyclophosphamide conditioning prior to bone marrow transplantation for patients with severe aplastic anemia. Blood, vol. 62, 3 (1983)
46. Rozman C., Marin P., Granena A. et al: Prognosis in acquired aplastic anemia: a multivariate statistical analysis of 80 cases. Scand J Haematol, vol. 26, 321-329 (1981)

47. Sanchez-Medal L.: The treatment of acquired aplastic anemia with androgens. 16th Int. Congr. Hemat., Kyoto, 5.-11.9.1976. Abstracts: Main topics and symposia, S-7-6, 25
48. Savage R.A. et al.: Mast cells in aplastic anemia. Human Path. 10, 242-243 (1979)
49. Schlag R.: Entzündliche Reaktionsformen des Knochenmarks: Komplexe Strukturveränderungen mit selbständiger Entwicklungstendenz. Histologie-Klinik-Prognose (1984)
50. Scott J.I. et al.: Acquired aplastic anemia. An analysis of 39 cases and review of the pertinent literature. Medicine (Baltimore) 38, 119 (1959)
51. Singer J.W., Doney K.C., Thomas E.D.: Coculture studies of 16 untransfused patients with aplastic anemia. Blood, vol 54, 1 (1979)
52. Sleijfer D.Th., Mulder N.H., Nieweg H.O.: The value of prognostic indices in aplastic anemia. Blut 42, 69-78 (1981)
53. Storb R., Prentice R.L., Banaji M., Witherspoon R.P., Sullivan K.M., Stewart P., Sanders J.E., Mason M., Doney K., Deeg J., Clift R.A., Buckner C.D., Apfelbaum R.R., Thomas E.D.: Marrow transplantation from HLA-identical siblings for treatment of aplastic anemia: is exposure to marrow donor blood products 24 hours before high-dose cyclophosphamide needed for successful engraftment? Blood, vol 61, 4 (1983)
54. Storb R., Thomas E.D., Buckner C.D., Clift R.A., Fefer A., Fernando L.P., Giblett E.R., Johnson F.L., Neuman P.E.: Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia: a follow-up on long-term survivors. Blood, vol 48, 4 (1976)

55. Storb R., Thomas E.D., Weiden P.L., Buckner C.D., Clift R.A., Fefer A., Fernando L.P., Giblett E.R., Goodell B.W., Johnson F.L., Lerner K.G., Neimann P.E., Sanders J.E.: Aplastic anemia treated by allogenic bone marrow transplantation: a report on 49 new cases from Seattle. Blood, vol. 48, 6 (1976)
56. Stryckmans P.A., Dumont J.P., Velu Th., Debuscher L.: Cyclosporine in refractory severe aplastic anemia. N Engl J Med 310, 655-656 (1984)
57. Szklo M., Sensenbrenner L., Markowitz J., Weida S., Warm S., Linet M.: Incidence of aplastic anemia in metropolitan Baltimore: a population-based study. Blood, vol. 66, 1, 115-119 (1985)
58. Te Velde J., Burkhardt R., Kleiverda K., Leemsheers-Binnendijk L., Sommerfeld W.: Methyl-methacrylate as an embedding medium in histopathology. Histopathology, I, 319-330 (1977)
59. Te Velde J. et al: Aplastic anemia in adults. Further evidence concerning the significance of the inflammatory infiltrate in metacrylate-embedded bone marrow biopsy specimens. Bibl Haemat. 45, 96-102 (1978)
60. Thomas E.D., Fefer A., Buckner C.D., Storb R.: Current status of bone marrow transplantation for aplastic anemia and acute leukemia. Blood, vol. 49, 5 (1977)
61. Thomas E.D., Storb R.: Acquired severe aplastic anemia: progress and perplexity. Blood, vol. 64, 2, 325-328 (1984)
62. Torok-Storb B., Doney K., Brown S.L., Prentice R.L.: Correlation of two in vitro tests with clinical response to immunosuppressive therapy in 54 patients with severe aplastic anemia. Blood, vol 63, 2 (1984)
63. Vincent P. C., De Gruchy G.C.: Complications and treatment of acquired aplastic anemia. Br. J. Haematol. 13, 977 (1967)

64. Walder H.R.: Idiopathisch und medikamentös bedingte erworbene aplastische Anämien. Praxis 44, 1536-1543 (1970), 45, 1576-1583 (1970)
65. Warren R.P., Storb R., Thomas E.D., Su P.J., Mickelson E.M., Weiden P.L.: Autoimmune and alloimmune phenomena in patients with aplastic anemia: cytotoxicity against autologous lymphocytes and lymphocytes from HLA identical siblings. Blood, vol. 56, 4 (1980)
66. Young N., Mortimer P.: Viruses and bone marrow failure. Blood, vol. 63, 4, 729-727 (1984)
67. Young N., Speck B.: Antithymocyte and antilymphocyte globulins: clinical trials and mechanism of action. In: Young N., Levine A., Humphries R.K. (eds.): Aplastic anemia: stem cell biology and new clinical concepts. New York, A.R. Liss 221-226 (1984)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. R. Burkhardt gilt mein besonderer Dank für die Aufnahme in seinen Doktorandenkreis und seine kritischen Ratschläge und wertvollen Diskussionen.

Den Herren Dr. Kettner und Dr. Sund danke ich für ihre Unterstützung bei der statistischen Auswertung des gesammelten Materials. Außerdem danke ich Herrn Dr. Schlag für seine Anregungen und seine Betreuung vor allem bei der Auswertung der histologischen Präparate.

Für die sorgfältige Gestaltung des Manuskripts danke ich Frau Fischer.

Nicht unerwähnt möchte ich an dieser Stelle meine Eltern lassen, die mich während meiner Ausbildung mit Rat und Tat unterstützten.

LEBENS LAUF

Am 21. Juni 1962 wurde ich als erstes Kind des Dipl.-Braumeisters Max Sand und seiner Ehefrau Irmgard in Kempten/Allgäu geboren.

Nach verkürzter, dreijähriger Grundschulzeit trat ich 1971 in das Carl-von-Linde Gymnasium in Kempten ein, wo ich 1980 die Allgemeine Hochschulreife erlangte.

Im Herbst des gleichen Jahres nahm ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin auf. Mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung schloß ich das Studium im Oktober/November 1986 ab.

Seit Mai 1987 bin ich im Rahmen des Grundwehrdienstes auf der Orthopädischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses München tätig.

